

**Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®)  
w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg  
żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej  
żółciowej marskości wątroby**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa

lipiec 2015



**Autorzy raportu:****Wkład pracy:**


- P.W.: opracowanie modelu, analiza danych, opracowanie danych kosztowych, przeprowadzenie obliczeń, opracowanie raportu, formułowanie wniosków, przegląd analiz ekonomicznych;
- D.Ch.: opracowanie modelu, określenie składowych kosztów w warunkach polskich, opracowanie danych kosztowych, przeprowadzenie obliczeń, opracowanie raportu, formułowanie wniosków, przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- T.M.: kierownictwo prac, weryfikacja poprawności, edycja raportu, przegląd analiz ekonomicznych, formułowanie wniosków;
- M.N.: konsultacje merytoryczne.

**Adres do korespondencji:****Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez PRO.MED.CS Praha a.s.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Telčská 1  
140 00 Praha 4  
Czech Republic  
Tel: +420 241 013 111  
Fax: +420 241 013 412

**Cytowanie:**  Kwas ursodeoksycholowy (Prousan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Analiza ekonomiczna. Warszawa, lipiec 2015.



## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>11</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Wprowadzenie</b> .....	<b>14</b>
1.1 Cel pracy .....	14
1.2 Populacja docelowa .....	15
1.3 Interwencja .....	15
1.4 Komparatory .....	16
<b>2 Metody</b> .....	<b>18</b>
2.1 Strategia analityczna .....	18
2.1.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby .....	18
2.1.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie .....	19
2.2 Perspektywa .....	19
2.3 Horyzont analizy .....	20
2.3.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby .....	20
2.3.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie .....	20
2.4 Populacja .....	20
2.4.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby .....	20
2.4.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie .....	20
2.5 Opis modelu ekonomicznego .....	21
2.5.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby .....	21
2.5.1.1 Struktura modelu .....	22
2.5.1.2 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia .....	24
2.5.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie .....	27
2.6 Dane kosztowe .....	27
2.6.1 Koszt substancji czynnych .....	28
2.6.1.1 Kwas ursodeoksycholowy .....	28
2.6.2 Koszty monitorowania PBC .....	30
2.6.3 Koszty transplantacji wątroby .....	30
2.6.3.1 Koszt kwalifikacji i zabiegu .....	30



---

2.6.3.2	Koszt opieki potransplantacyjnej.....	31
2.6.4	Koszty powikłań związanych z PBC.....	32
2.6.4.1	Wodobrzusze .....	32
2.6.4.2	Encefalopatia wątrobowa .....	33
2.6.4.3	Krwawiące żylaki przelyku.....	34
2.7	Dyskontowanie .....	35
2.8	Analiza wrażliwości .....	36
2.8.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	36
2.8.1.1	Jednoczynnikowe analizy wrażliwości.....	36
2.8.2	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie .....	36
2.9	Analiza progowa.....	39
2.10	Walidacja modelu.....	39
<b>3</b>	<b>Wyniki analizy kosztów-efektywności.....</b>	<b>40</b>
3.1	Analiza podstawowa.....	40
3.1.1	Perspektywa NFZ.....	40
3.1.2	Perspektywa wspólna .....	40
3.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości .....	41
3.2.1	Perspektywa NFZ.....	41
3.2.2	Perspektywa wspólna .....	47
<b>4</b>	<b>Wyniki zestawienia kosztów i efektów.....</b>	<b>53</b>
<b>5</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Wyniki końcowe.....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>72</b>
9.1	Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ. ....	72
9.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności .....	73
9.2.1	Chorzy przed transplantacją wątroby .....	73
9.2.1.1	Strategia wyszukiwania publikacji .....	73
9.2.1.2	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	74
9.2.2	Chorzy po transplantacji wątroby .....	76

---

9.2.2.1	Strategia wyszukiwania publikacji .....	76
9.2.2.2	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	77
9.3	Przegląd dowodów ekonomicznych .....	79
9.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	82
<b>Spis tabel.....</b>		<b>86</b>
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>88</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>		<b>89</b>

---

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®, Pro.Med.CS Praha a.s.) w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby oraz zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie (CFALD). Wnioskowane jest finansowanie leku w ramach refundacji otwartej.

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi dotyczącymi leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby, lekiem z wyboru w leczeniu chorych z PBC jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA). W przypadku zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie nie ma terapii o jednoznacznie udowodnionej długoterminowej skuteczności leczenia, a kwas ursodeoksycholowy jest jedynym zalecanym lekiem w tej populacji pacjentów. Według danych przedstawionych w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w chwili obecnej żaden preparat UDCA nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych w żadnym z wnioskowanych wskazań. Ponadto w wykazie leków refundowanych (na dzień 24 czerwca 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych interwencji refundowanych w Polsce w analizowanych wskazaniach (pierwotna marskość żółciowa wątroby w początkowym stadium choroby oraz zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie). W związku z powyższym na potrzeby niniejszej analizy jako komparator przyjęto placebo.

### Metody

W celu oceny ekonomicznej zastosowania UDCA w terapii PBC, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności wykorzystując model Markowa. W oparciu o wyniki obserwacji w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej jak i eksperymentalnych badań, modelowano różnicę w śmiertelności i liczbie przeprowadzonych transplantacji pomiędzy chorymi przyjmującymi UDCA a grupą nieleczoną tym preparatem. W oparciu o model analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) w dożywotnim horyzoncie analizy. W modelu przyjęto roczną długość cyklu, co wynika ze sposobu raportowania wykorzystywanych danych w przyjętych źródłach. W celu oceny stabilności otrzymanych wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie hepatologii oraz dane z piśmiennictwa. Koszty jednostkowe zużytych zasobów przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (koszty zabiegów, procedur, hospitalizacji, wizyt kontrolnych), wykaz leków refundowanych na lipiec-sierpień 2015 r. (koszty leków refundowanych) oraz wartości refundacji cen leków i substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń-marzec 2015. W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto wyceny punktowe zgodnie z informatorem o



umowach NFZ. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej Narodowego Funduszu Zdrowia i chorego.

Ze względu na brak danych pozwalających na ocenę efektywności kosztowej (tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość) zastosowania UDCA w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie, analiza ekonomiczna dla tego wskazania obejmuje jedynie przedstawienie kosztów terapii i korzystnych efektów zdrowotnych opisywanych w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych.

## Wyniki

### Pierwotna marskość żółciowa wątroby:

- Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego pozwala na uzyskanie dodatkowych 0,31 lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do braku stosowania UDCA (w obu przypadkach na tle typowej opieki rozumianej jako najczęstsze postępowanie w leczeniu chorych z PBC).
- Oszczędności generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy związane ze stosowaniem leczenia kwasem ursodeoksycholowym wyniosły 3920,39 PLN dla perspektywy płatnika publicznego.
- Dla perspektywy wspólnej dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy związane ze stosowaniem leczenia kwasem ursodeoksycholowym wyniosły 2083,72 PLN.
- Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy NFZ kwas ursodeoksycholowy jest **terapią dominującą** w stosunku do postępowania terapeutycznego nieuwzględniającego podania tego leku (tj. generuje oszczędności oraz wiąże się z przyrostem QALY).
- Dla perspektywy wspólnej koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie 6730,55 PLN/QALY tj. znacznie poniżej proggu efektywności kosztowej równego 119 577 PLN/QALY.

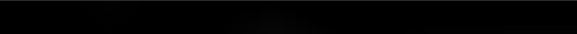
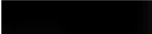
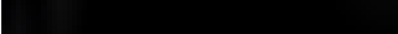
Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia UDCA pozostaje terapią co najmniej efektywną kosztowo. Zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej, największy wpływ na współczynniki kosztów-użyteczności odnotowano w scenariuszu związanym z maksymalnym kosztem UDCA oraz obliczeniem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Przyjęcie maksymalnego dawkowania UDCA powoduje zwiększenie współczynników kosztów-użyteczności do 1761,66 PLN/QALY dla analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz do 27 338,00 PLN/QALY dla analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej. Przyjęcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej powoduje zwiększenie współczynników kosztów-użyteczności do 7439,57 PLN/QALY dla analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz do 23 798,00 PLN/QALY dla analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej.



---

### **Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie:**

Oszacowany w oparciu o badanie Colombo 1996 średni koszt uzyskanie 1 pkt. w skali SKS wyniósł  dla perspektywy wspólnej i   
 dla perspektywy NFZ.

### **Wnioski**

Analiza ekonomiczna wykazała, że bez względu na przyjęte założenia zastosowanie UDCA w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej wątroby jest efektywne kosztowo a dla perspektywy płatnika publicznego jest terapią dominującą tj. terapia skuteczniejszą oraz zmniejszającą koszty opieki nad pacjentami z PBC.

Nie można udowodnić efektywności kosztowej zastosowanie UDCA w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie, nie mniej w oparciu o analizę kosztów i efektów, można wnioskować, że koszty uzyskania pozytywnych efektów zdrowotnych, wyrażonych głównie poprawą parametrów biochemicznych, uzyskiwane są przy stosunkowo umiarkowanych kosztach terapii.

## **Słowa kluczowe**

Kwas ursodeoksycholowy, UDCA, pierwotna marskość żółciowa wątroby, analiza ekonomiczna



## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CFALD	cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. <i>Cystic fibrosis-associated liver disease</i> )
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PBC	pierwotna żółciowa marskość wątroby (ang. <i>primary biliary cirrhosis</i> )
PSC	pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. <i>primary sclerosing cholangitis</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
UDCA	kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> )
WZW	zapalenie wątroby
ZN	zdarzenia niepożądane

# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel pracy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®, Pro.Med.CS Praha a.s.) w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby oraz zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie (CFALD). Wnioskowane jest finansowanie leku w ramach refundacji otwartej.

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi przedstawionymi w wytycznych dotyczących leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby, lekiem z wyboru w leczeniu chorych z PBC jest kwas ursodeoksycholowy.<sup>1</sup> W przypadku zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie nie ma terapii o jednoznacznie udowodnionej długoterminowej skuteczności leczenia, a kwas ursodeoksycholowy jest jedynym zalecanym lekiem w tej populacji pacjentów.<sup>1</sup> Według danych przedstawionych w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w chwili obecnej żaden preparat UDCA nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych.<sup>2</sup> Ponadto w wykazie leków refundowanych (na dzień 24 czerwca 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych interwencji refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu (pierwotna marskość żółciowa wątroby w początkowym stadium choroby oraz zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie). W związku z powyższym na potrzeby niniejszej analizy jako komparator przyjęto placebo.

Problem decyzyjny, zdefiniowany w schemacie PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium choroby (PBC) chorzy z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy (CFALD)
interwencja (I)	kwas ursodeoksycholowy (UDCA)
komparator (C)	placebo

Kryterium	Charakterystyka
wyniki (0)	skuteczność i bezpieczeństwo (PBC): ryzyko śmierci, częstość transplantacji, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych; koszty: bezpośrednie koszty medyczne; Stosunek kosztów/efektów koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) lub zestawienie kosztu i efektu dla perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i chorego w dożywotnim horyzoncie analizy (PBC) zestawienie kosztów i efektów (CFALD)

## 1.2 Populacja docelowa

Populację docelową dla analizowanych opcji terapeutycznych stanowią chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium choroby, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz chorzy z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy.<sup>3</sup>

## 1.3 Interwencja

UDCA jest silnie hydrofilowym kwasem żółciowym o niewielkiej toksyczności.<sup>4</sup> Po podaniu doustnym powoduje zmniejszenie wysycenia żółci cholesterolem w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Prowadzi to do stopniowego rozpuszczania złogów cholesterolowych, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów.<sup>3</sup>

Działanie UDCA w chorobach wątroby i dróg żółciowych opiera się prawdopodobnie na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny UDCA o właściwościach cytoprotekcyjnych, poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz regulowaniu procesów immunologicznych.<sup>3</sup>

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego UDCA wskazany jest w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby u dorosłych, a także w zapaleniu błony śluzowej żołądka spowodowanym zarzucaniem żółci, rozpuszczaniu cholesterolowych kamieni żółciowych (o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana)

---

oraz przy zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.\*

## 1.4 Komparatory

Zgodnie rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologię opcjonalną stanowi procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Refundowaną technologię opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.<sup>5</sup>

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”<sup>6</sup>

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest kwas ursodeoksycholowy (Prousan®), który zgodnie z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego stosowany jest leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby

---

\* Analizowane wskazanie refundacyjne dla kwasu ursodeoksycholowego (w postaci kapsułek) bez ograniczeń wiekowych jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z którą UDCA wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla kwasu ursodeoksycholowy w postaci zawiesiny doustnej).



w początkowym stadium choroby oraz zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą.

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi przedstawionymi w wytycznych dotyczących leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby, lekiem z wyboru w leczeniu chorych z PBC jest UDCA.<sup>1</sup> W przypadku zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie nie ma terapii o jednoznacznie udowodnionej długoterminowej skuteczności leczenia, a kwas ursodeoksycholowy jest jedynym zalecanym lekiem w tej populacji pacjentów.<sup>1</sup> Według danych przedstawionych w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w chwili obecnej żaden preparat UDCA nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych.<sup>2</sup> Ponadto w wykazie leków refundowanych (na dzień 24 czerwca 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych interwencji refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu (pierwotna marskość żółciowa wątroby w początkowym stadium choroby oraz zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie).<sup>2</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, wobec braku refundacji preparatów UDCA i braku innych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej wątroby w początkowym stadium oraz zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie, na potrzeby niniejszej analizy, jako komparator wykorzystano terapię nieobejmującą przyjmowania UDCA (placebo).

---

## 2 Metody

### 2.1 Strategia analityczna

#### 2.1.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

W celu oceny ekonomicznej UDCA w leczeniu PBC przygotowano analizę kosztów-użyteczności wykorzystując model Markova, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu przyjęto roczną długość cyklu, co wynika ze sposobu raportowania wykorzystywanych danych w przyjętych źródłach.

Ocenę skuteczności leczenia UDCA oparto na wynikach dotyczących różnic w śmiertelności i częstości transplantacji w populacji pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących UDCA. Parametry te ekstrahowano z badań Lindor 1994<sup>7</sup>, Heathcote 1994<sup>8</sup>, Pares 2000<sup>9</sup>, a także opracowania wtórego Rudic 2012.<sup>10</sup> Badania Lindor 1994, Heathcote 1994 oraz Pares 2000 włączono do analizy podstawowej ze względu na stosunkowo długi czas ich trwania (co najmniej dwa lata) pozwalający na zaobserwowanie zmienionej śmiertelności oraz częstości transplantacji wątroby, dawkowanie odpowiadające zapisom ChPL oraz niskie ryzyko błędu systematycznego (wg kryteriów Cochrane). W analizie wrażliwości wykorzystano parametry pochodzące ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej.

Model zaprojektowano z myślą o odzwierciedleniu warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety skierowanej do eksperta klinicznego oraz danych z piśmiennictwa. Koszty jednostkowe zużytych zasobów przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (koszty zabiegów, procedur, hospitalizacji, wizyt kontrolnych), wykaz leków refundowanych na lipiec-sierpień 2015 r. (koszty leków refundowanych) oraz wartości refundacji cen leków i substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń-marzec 2015. W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto wyceny punktowe zgodnie

z informatorem o umowach NFZ (patrz rozdział 8.1).

Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) stosowanych terapii (UDCA wraz z postępowaniem standardowym, postępowanie standardowe) w leczeniu chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby.

Wybór techniki analitycznej wynika z zaobserwowanej, zarówno w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej jak i wynikającej z eksperymentalnych badań, różnicy w śmiertelności i liczbie przeprowadzonych transplantacji pomiędzy chorymi

przyjmującymi UDCA a grupą nieleczoną tym preparatem, a także korzystnym wpływie stosowania UDCA na szereg istotnych parametrów biochemicznych wątroby.<sup>7,8,9,11</sup>

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

### **2.1.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie**

Ze względu na brak danych pozwalających na ocenę efektywności kosztowej (tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość) zastosowania UDCA w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie, analiza ekonomiczna dla tego wskazania obejmuje jedynie przedstawienie kosztów terapii i korzystnych efektów zdrowotnych opisywanych w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych.

## **2.2 Perspektywa**

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)<sup>6</sup> oraz Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych<sup>5</sup> „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.”

Z tego względu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika.

---

## **2.3 Horyzont analizy**

### **2.3.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby**

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy i założono, że leczenie farmakologiczne jest kontynuowane przez cały ten okres i cechuje się taką samą skutecznością przez całe życie. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego wynika z natury choroby, jaką jest pierwotna żółciowa marskość wątroby, oraz ryzyka, jakie niesie ona przez całe życie pacjenta.

Chorzy wchodzą do modelu w wieku ok. 54 lat (co wynika ze średniej wieku z badań Lindor 1994, Heathcote 1994 oraz Pares 2000, stanowiących podstawę analizy ekonomicznej) i mogą teoretycznie w nim przebywać do 100 r.ż., co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich kosztów i korzyści związanych z leczeniem.

### **2.3.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie**

Horyzont czasowy analizy kosztów i efektów zastosowania UDCA w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy ograniczono do czasu trwania badań klinicznych, w oparciu o które opracowano zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych.

## **2.4 Populacja**

### **2.4.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby**

Populację docelową stanowią pacjenci z pierwotną marskością żółciową wątroby. Zgodnie z publikacją Boberg 2013 średnia masa ciała pacjentów z PBC wynosi  $66,3 \text{ kg} \pm 11,9 \text{ kg}$  (54,4-78,2 kg).<sup>12</sup> Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta.

W modelu przyjęto założenie, że średnia wieku populacji wynosiła 54 lata, co odpowiada średniej wieku z 3 badań klinicznych stanowiących podstawę analizy ekonomicznej.

### **2.4.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie**

Populację docelową stanowią pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy. Dla zestawienia kosztów i efektów jedynym istotnym parametrem jest wysokość dawki uzależniona od masy ciała pacjentów.

W zestawieniu kosztów i efektów opartym na RCT, masę ciała pacjentów szacowano na podstawie danych z badania Colombo 1996.<sup>13</sup> W obliczeniach wykorzystano strukturę wieku i płci pacjentów biorących udział w tym badaniu (średnia wieku pacjentów

otrzymujących UDCA 11,3 lat (95%CI: 9,5; 13,1), mężczyźni 60% badanej populacji), a także siatki percentylowe masy ciała w populacji polskiej<sup>14</sup> wraz z raportowanym przez Colombo i wsp. wskaźnikiem z-score dla masy ciała (-0,83). Oszacowana w ten sposób masa ciała pacjentów przyjmujących UDCA w badaniu Colombo wyniosła 33,4 kg (95%CI: 31,6; 48,2).

W zestawieniu kosztów i efektów opracowanym na podstawie wyników niekontrolowanych badań, ze względu na dużą liczbę punktów końcowych pochodzących z kilku badań, oraz brak danych pozwalających na szacowanie masy ciała w części z tych badań, przyjęto uproszczoną strategię, spójną z tą przyjętą w analizie wpływu na budżet tj. masę ciała oszacowaną w oparciu o dane GUS oraz siatki percentylowe równą 37,9 kg.

## 2.5 Opis modelu ekonomicznego

### 2.5.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

W analizie wykorzystano model Markova, zbudowany w programie Microsoft Excel 2013®, pozwalający ocenić efektywność kosztową leczenia UDCA docelowej populacji chorych na pierwotną marskość żółciową wątroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

UDCA jest lekiem stosowanym w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej wątroby od blisko 20 lat w celu spowolnienia progresji choroby. Leczenie rozpoczyna się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, podając lek w dawce 13-15 mg/kg/dobę.<sup>32,15</sup> W modelu leczenie UDCA jest porównywane z brakiem podawania tego kwasu (placebo), przy czym w obu przypadkach pacjenci poddawani są także podstawowej opiece związanej z kontrolą ich stanu zdrowia i postępów choroby, leczeniem poważnych zdarzeń niepożądanych typowych dla przebiegu PBC (krwawiące żylaki przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa) oraz ewentualnemu przeszczepowi wątroby. Dane dotyczące skuteczności klinicznej i częstości zdarzeń niepożądanych w analizie podstawowej zaczerpnięto z badań Lindor 1994, Heathcote 1994, Pares 2000 (badania o stosunkowo długim czasie trwania, dawkowaniu zgodnym z ChPL oraz niskim ryzyku błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane), w przypadku braku wartości w publikacjach pierwotnych opierano się również na przeglądzie systematycznym Rudic 2012. W analizie wrażliwości wykorzystano wartości pochodzące ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych z PBC na każdym etapie leczenia (przed i po przeszczepie wątroby) wykorzystane w scenariuszu podstawowym określono na podstawie wyników ankiety skierowanej do polskiego eksperta klinicznego, opublikowanych analiz weryfikacyjnych AOTMiT z 2015 r.<sup>16,17,18,19</sup> (w

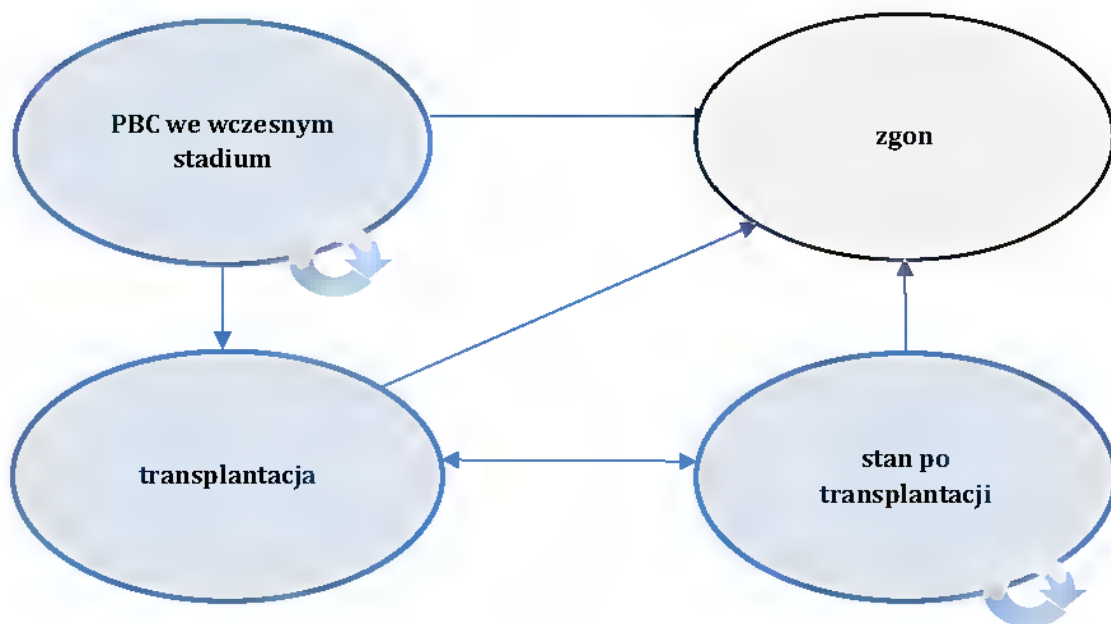
---

zakresie parametrów dotyczących przeszczepu wątroby) oraz danych literaturowych (głównie parametry związane z podawanym leczeniem farmakologicznym).

### 2.5.1.1 Struktura modelu

W analizie wykorzystano model Markowa uwzględniający przejścia między stanami. Chorzy wchodzący do modelu znajdują się na początku w stanie stabilnym. Cykl w modelu ma długość 1 roku. Strukturę modelu przedstawiono na rysunku 1.

Rysunek 1. Struktura modelu.



### Stany zdrowotne w modelu

Pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby wchodzą do modelu w stanie stabilnym, w którym mogą doświadczyć ciężkich zdarzeń niepożądanych typowych dla przebiegu tej choroby, tj. krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusza lub encefalopatii wątrobowej. Zdarzenia te nie powodują wyjścia ze stanu stabilnego, a jedynie generują dodatkowe koszty związane z leczeniem w ramach stanu stabilnego. Ze stanu stabilnego pacjenci mogą przejść do stanu transplantacja lub zgon z powodu choroby. Prawdopodobieństwa przejść do tych stanów, a także udział pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych, oszacowano w oparciu o dane z badań klinicznych: w przypadku scenariusza podstawowego z 3 badań (wybrane ze względu na stosunkowo długi czas trwania, niskie ryzyko błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane oraz dawkowanie UDCA zgodnie z zapisami ChPL - Lindor 1994, Heathcote

1994 i Pares 2000), natomiast w przypadku analizy wrażliwości na podstawie wyników raportowanych we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Pacjenci przebywają w stanie transplantaacji jedynie przez 1 cykl (1 rok), następnie przechodzą do stanu po transplantaacji lub zgon z powodu transplantaacji; prawdopodobieństwo zgonu określono w oparciu o wartości dla 1 roku po transplantaacji wg danych Poltransplantu.<sup>20</sup> W stanie po transplantaacji, podobnie jak w stanie stabilnym, pacjenci mogą przebywać dowolną liczbę cykli, powrócić do stanu transplantaacji lub przejść do stanu zgon z powodu choroby. Prawdopodobieństwo powtórnej transplantaacji przyjęto zgodnie z opublikowanymi danymi z norweskiego rejestru Nordic Liver Transplant Registry (NLTR) ([www.scandiatransplant.org](http://www.scandiatransplant.org)), prawdopodobieństwo zgonu w kolejnych latach po transplantaacji wynika natomiast z wartości dla pierwszych 10 lat po przeszczepie pochodzących z rejestru Poltransplantu.<sup>12,20</sup> Zarówno w przypadku pierwszego roku jak i kolejnych lat po transplantaacji ryzyko zgonu obliczono jedynie na podstawie danych dla przeszczepów od dawców zmarłych, ze względu na fakt, iż przeszczepy od dawców żywych wykonywane są w Polsce przede wszystkim u dzieci.<sup>20</sup>

Dodatkowo, dla wszystkich stanów uwzględniających żyjących pacjentów, tj. stabilnego, transplantaacji i stanu po transplantaacji doliczono ryzyko śmierci w populacji całkowitej opierając się na danych GUS dla Polski z 2013 r.

Podsumowanie możliwych przejść w modelu oraz ich prawdopodobieństw zebrano w poniższych tabelach. Wartości prawdopodobieństw dla grupy leczonej UDCA oraz grupy nieotrzymującej tego leku różnią się jedynie w zakresie przejść ze stanu stabilnego.

**Tabela 2. Wartości prawdopodobieństw dla możliwych przejść pomiędzy stanami dla chorych leczonych UDCA.**

	stabilny	transplantaacja	stan po transplantaacji	zgon z powodu transplantaacji	zgon z powodu choroby
stabilny	95,74%	2,11%	0,00%	0,00%	2,15%
transplantaacja	0,00%	0,00%	84,00%	16,00%	0,00%
stan po transplantaacji	0,00%	1,70%	96,01%	0,00%	2,29%
zgon z powodu transplantaacji	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
zgon z powodu choroby	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

**Tabela 3. Wartości prawdopodobieństw dla możliwych przejść pomiędzy stanami dla chorych nieleczonych UDCA.**

	stabilny	transplantacja	stan po transplantacji	zgon z powodu transplantacji	zgon z powodu choroby
stabilny	94,67%	2,82%	0,00%	0,00%	2,52%
transplantacja	0,00%	0,00%	84,00%	16,00%	0,00%
stan po transplantacji	0,00%	1,70%	96,01%	0,00%	2,29%
zgon z powodu transplantacji	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
zgon z powodu choroby	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

### 2.5.1.2 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

Wartości użyteczności zastosowane w modelu opierają się na wynikach przeszukiwania bazy danych EMBASE.

Przyjęte wartości użyteczności dla stabilnej PBC obliczono na podstawie wyników kwestionariusza SF-36, wykorzystując algorytm zaproponowany przez R. Ara i J. Brazier, 2008 (w przeprowadzonym przeglądzie nie zidentyfikowano wartości użyteczności mierzonych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D dla stanu stabilnego).<sup>21</sup> W analizie podstawowej wykorzystano średnią (ważoną liczbą pacjentów) wartości użyteczności

z 2 badań obejmujących m.in. pacjentów z PBC przed transplantacją, w których wyniki dla tej grupy raportowane były osobno: Bondini 2007<sup>22</sup> i Younossi 2000<sup>23</sup>. Do analizy wrażliwości włączono także badania Younossi 2001a<sup>24</sup>, Younossi 2001b<sup>25</sup> i Afendy 2009<sup>26</sup>, w których wartości użyteczności dla pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC) raportowano wraz z wartościami dla pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC). Dodatkowo, chorym w ostatnim cyklu przed przejściem do stanu transplantacja przypisano niższą wartość użyteczności pochodzącą z badania Ratcliffe 2002<sup>27</sup>, w którym wykorzystano kwestionariusz EQ-5D (na potrzeby niniejszej analizy założono, że pacjenci czekają w Polsce na przeszczep średnio 310 dni - dane Poltransplantu<sup>20</sup>).

Wyniki kwestionariusza SF-36 wraz z obliczonymi wartościami użyteczności oraz wartość dla grupy tuż przed transplantacją przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 4. Wyniki kwestionariusza SF-36 i EQ-5D wraz z obliczonymi wartościami użyteczności dla stanu stabilnego.

	Bondini 2007 (PBC)	Younossi 2000 (PBC)	Afendy 2009 (CLD)	Younossi 2001a (CLD)	Younossi 2001b (CLD)
liczba pacjentów	18,00	75,00	119,00	126,00	35,00
PF	71,50	58,16	67,10	65,00	78,00
SF	70,10	67,00	69,40	68,00	72,00
RP	45,80	45,40	47,70	48,00	55,00
RE	55,60	58,97	59,70	62,00	69,00
MH	71,80	64,43	67,00	68,00	75,00
VT	44,20	40,93	45,10	43,00	47,00
BP	63,20	60,72	63,00	62,00	66,00
GH	53,80	45,60	47,30	46,00	49,00
wartość użyteczności z badań	0,74	0,66	0,71	0,70	0,78
wartość użyteczności dla stanu stabilnego oprócz ostatniego roku przed transplantacją	Podstawowa: 0,68		Min: 0,66		Max: 0,78
wartość użyteczności dla grupy przed transplantacją (Ratcliffe 2002) - 310 dni			0,53		
wartość użyteczności dla ostatniego roku przed transplantacją	Podstawowa: 0,55		Min: 0,55		Max: 0,57

\* cholestatic liver disease (pierwotna marskość żółciowa wątroby (PBC) + pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC))

Stanom związanym z transplantacją (transplantacja i po transplantacji) przypisano zidentyfikowane w przeglądzie wartości z kwestionariusza EQ-5D. W przypadku stanu transplantacja wykorzystano wartości dla 3, 6 i 12 miesięcy po przeszczepie, pochodzące z badania Ratcliffe 2002 (pod uwagę wzięto wartości z tabel 3, 4, 5, 7, a pominięto tabelę 6, w której dane odbiegały od pozostałych, ze względu na fakt, iż w tym przypadku pacjentom, którzy zmarli przypisano wartość użyteczności 0 i włączono do obliczeń.

W pozostałych przypadkach analizowano dane dla pacjentów, którzy uzupełnili kwestionariusz w konkretnych momentach badania lub wszystkie dostępne dane). Dla stanu po transplantacji przyjęto średnią (ważoną liczbą pacjentów) wartości z 24 miesiąca z badania Ratcliffe 2002 oraz dla pacjentów do 8 lat po przeszczepie z badania

Bryan 1998<sup>28</sup> (w badaniu tym 27% pacjentów przeszło przeszczep wątroby w ciągu roku przed włączeniem, w publikacji nie podano wartości użyteczności dla poszczególnych lat). Nie zidentyfikowano wartości użyteczności specyficznych dla pacjentów z PBC - w obu badaniach dostępne dane dotyczyły pacjentów po transplantacji wątroby z różnych przyczyn, przy czym w badaniu Bryan 1998 pacjenci z PBC stanowili 47,5%, natomiast w badaniu Ratcliffe 2002 18,2% całej populacji/respondentów.

**Tabela 5. Wartości użyteczności dla stanów przedtransplantacja i po transplantacji.**

Okres po transplantacji	Ratcliffe 2002, N=83				Bryan 1998, N=58	średnia	min	max
	tabela 3	tabela 4	tabela 5	tabela 7				
okres po transplantacji	tabela 3	tabela 4	tabela 5	tabela 7				
3 miesiące	0,62	0,67	0,64	-	-	0,64	0,62	0,67
6 miesięcy	-	0,71	0,69	-	-	0,70	0,69	0,71
12 miesięcy	-	0,77	0,71	-	-	0,74	0,71	0,77
24 miesiące	-	0,78	0,73	0,76	0,75	0,75	0,73	0,78
wartość użyteczności 1 rok						0,71	0,68	0,73
wartość użyteczności dla grupy przed transplantacją (Ratcliffe 2002) - 310 dni							0,53	
wartość użyteczności								
kolejne lata oprócz roku przed kolejną transplantacją						0,75	0,73	0,78
wartość użyteczności dla ostatniego roku przed transplantacją						0,56	0,56	0,57

Podsumowując, na podstawie powyższych wartości określono parametry analizy podstawowej i analizy wrażliwości (zmiennosc wartości użyteczności testowano w dwóch scenariuszach analizy wrażliwości). Podsumowanie założeń przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Zestawienie wartości użyteczności wykorzystanych w analizie podstawowej i w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości.**

Scenariusz	S	przed T z S	T	po T	przed kolejną T
Analiza podstawowa (i scenariusze A, B, C, D, F analizy wrażliwości)	0,68	0,55	0,71	0,75	0,56
Scenariusz E1 - - minimalna wartość użyteczności dla PBC stabilnego i maksymalna dla stanu po transplantacji	0,66	0,55	0,73	0,78	0,57
Scenariusz E2 - maksymalna wartość użyteczności dla PBC stabilnego i minimalna dla stanu po transplantacji	0,78	0,57	0,68	0,73	0,56

\* S – stan stabilny, T – transplantacja

## 2.5.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie

W ocenie ekonomicznej zastosowania UDCA w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie nie wykorzystano modelu ekonomicznego ale przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i efektów terapii dla punktów końcowych, w których uzyskano istotną poprawę w badaniach kontrolowanych i niekontrolowanych.

## 2.6 Dane kosztowe

W ocenie ekonomicznej zastosowania UDCA w terapii pierwotnej marskości wątroby uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnej (UDCA),
- koszt monitorowania leczenia,
- koszt transplantacji wątroby w tym:
  - koszt kwalifikacji do transplantacji,
  - koszt zabiegu transplantacji,
- koszt opieki potransplantacyjnej,
- koszty terapii powikłań PBC w tym:
  - koszt leczenia wodobrzusza,
  - koszt leczenia encefalopatii wątrobowej,
  - koszt leczenia krwawienia z żyłaków przełyku.

W ocenie ekonomicznej zastosowania UDCA w terapii zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy uwzględniono jedynie koszt substancji czynnej tj. UDCA.

## 2.6.1 Koszt substancji czynnych

### 2.6.1.1 Kwas ursodeoksycholowy

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie kwasu ursodeoksycholowego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, tj. w pierwotnej marskości żółciowej wątroby i w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie.\* Z uwagi na fakt, że obecnie nie jest refundowany żaden lek o zbliżonym mechanizmie działania, jak również żaden w analizowanym wskazaniu, zasadne jest stworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 1 opakowanie preparatu Proursan®, tj. 250 mg x 90 kapsułek. Cena zbytu netto kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®) wg danych producenta wynosi [REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono schemat zalecanego dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu PBC.<sup>3</sup>

Tabela 7. Schemat zalecanego dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu początkowego stadium PBC.

Masa ciała, kg	Dawka dobową, mg/kg mc.	Pierwsze 3 miesiące			Późniejsza terapia
		rano	w południe	wieczorem	wieczorem (1 x na dobę)
47 - 62	12 - 16	1	1	1	3
63 - 78	13 - 16	1	1	2	4
79 - 93	13 - 16	1	2	2	5
94 - 109	14 - 16	2	2	2	6
> 110		2	2	3	7

\* Analizowane wskazanie refundacyjne dla kwasu ursodeoksycholowego (w postaci kapsułek) bez ograniczeń wiekowych jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z którą UDCA wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla kwasu ursodeoksycholowy w postaci zawiesiny doustnej).

Zgodnie z publikacją Boberg 2013 średnia masa ciała pacjentów z PBC wynosi  $66,3 \text{ kg} \pm 11,9 \text{ kg}$  (54,4-78,2 kg).<sup>12</sup> W analizie podstawowej uwzględniono średnią masę ciała 66,3 kg przy średnim dawkowaniu UDCA na poziomie 14,5 mg (przedział masy ciała 63-78 kg), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano maksymalną masę ciała przy maksymalnym dawkowaniu wynoszącym 16 mg/kg mc.

Z uwagi na charakter choroby, terapia kwasem ursodeoksycholowym musi być stosowana dłużej niż przez 30 dni. Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (Dz.U. z 15 września 2014 r., poz. 1220), minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2015 rok

Oszacowanie cen i odpłatności przedstawiono w poniższej tabeli.

Wnioskodawca nie zaproponował schematu podziału ryzyka (RSS).

**Tabela 8. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Proursan®.**

Kategoria	Proursan®, 250 mg 90 tabl.
Cena zbytu netto (PLN)	■
Urzędowa cena zbytu (PLN)	■
Cena hurtowa brutto (PLN)	■
Cena detaliczna (PLN)	■
Wysokość limitu finansowania (PLN)	■
Odpłatność (%)	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	■
Koszt NFZ (PLN)	■
Liczba DDD w opakowaniu	■
Koszt mg substancji z perspektywy NFZ (PLN)	■
Koszt mg substancji z perspektywy wspólnej (PLN)	■

## 2.6.2 Koszty monitorowania PBC

W opinii eksperta klinicznego chorzy z PBC mają 2 wizyty kontrolne w trakcie roku. Oszacowany na potrzeby analizy roczny koszt monitorowania leczenia PBC wyniósł 126,00 PLN – patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Roczny koszt monitorowania PBC.

Nazwa świadczenia	Zakres świadczenia	Waga punktowa	Liczba świadczeń	Całkowity koszt (PLN)
W12 – świadczenie specjalistyczne 2-go rodzaju	Wizyta ambulatoryjna	7*	2	126,00

1 pkt. = 9 PLN (w opinii eksperta klinicznego – aneks 9.1).

Wycenę punktową każdego ze świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 5a – świadczenia specjalistyczne).<sup>30</sup>

## 2.6.3 Koszty transplantacji wątroby

Koszty związane z transplantacją wątroby wyznaczono na podstawie danych zawartych w biuletynie Poltransplantu, katalogach NFZ oraz analizach ekonomicznych opublikowanych w roku 2015 na stronie AOTMiT w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. W analizie koszty transplantacji wątroby obejmują:

- koszt kwalifikacji do zabiegu;
- koszt zabiegu;
- koszt opieki potransplantacyjnej.

### 2.6.3.1 Koszt kwalifikacji i zabiegu

Koszt hospitalizacji związanej z kwalifikacją do przeszczepu wątroby szacowano na podstawie statystyk JGP z 2014 roku (katalog świadczeń odrębnych), dostępnych na stronie NFZ. Wycenę punktową transplantacji wątroby przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 31/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 1w).<sup>31</sup> Ze względu na fakt, że wskazaniem do przeszczepienia wątroby od dawcy żywego są najczęściej wrodzone choroby wątroby u małych dzieci, w analizie uwzględniono wyłącznie koszt przeszczepienia wątroby ze zwłok.<sup>20</sup> Całkowity koszt hospitalizacji związanej z kwalifikacją do przeszczepu oraz zabiegiem transplantacji oszacowano na 201 076,51 PLN – patrz tabela poniżej.

**Tabela 10. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z kwalifikacją do przeszczepu wątroby oraz zabiegiem transplantacji.**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa	Koszt (PLN)
5.54.01.0000003	wariant 3 - przeszczepienie wątroby > 17 r.ż. ze zwłok	3781	196 612,00
	Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby		4464,51
<b>Całkowity koszt hospitalizacji związanej z kwalifikacją do przeszczepu oraz zabiegiem transplantacji</b>			<b>201 076,51</b>

### 2.6.3.2 Koszt opieki potransplantacyjnej

Koszt opieki potransplantacyjnej oszacowano w oparciu o wyniki przedstawione analizach ekonomicznych opublikowanych w roku 2015 na stronie AOTMiT w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C.<sup>16,17,18,19</sup> Koszt opieki potransplantacyjnej przyjęto w analizie podstawowej jako średnią kosztów ze wszystkich opublikowanych analiz ekonomicznych. W obliczeniach analizy wrażliwości rozważono również minimalne oraz maksymalne koszty podane w tych analizach.

**Tabela 11. Koszt opieki potransplantacyjnej.**

Analiza ekonomiczna dla preparatu	1. rok opieki potransplantacyjnej		2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
Daklinza® (czerwiec 2015) <sup>16</sup>	28 918,00	31 240,00	19 336,00	20 373,00
Harvoni® (czerwiec 2015) <sup>17</sup>	34 515,00	36 910,00	19 955,00	21 025,00
Olysio® (marzec 2015) <sup>18</sup>	31 032,37	33 523,60	20 749,67	21 862,19
Viekirax® i Exviera® (kwiecień 2015) <sup>19</sup>	254 045,00	251 742,00	19 182,00	20 210,00
<b>Analiza podstawowa</b>	<b>31 488,46</b>	<b>33 891,20</b>	<b>19 805,67</b>	<b>20 867,55</b>
<b>Scenariusz minimalny</b>	<b>28 918,00</b>	<b>31 240,00</b>	<b>19 182,00</b>	<b>20 210,00</b>
<b>Scenariusz maksymalny</b>	<b>34 515,00</b>	<b>36 910,00</b>	<b>20 749,67</b>	<b>21 862,19</b>

## 2.6.4 Koszty powikłań związanych z PBC

Powikłania uwzględnione w modelu obejmują:

- wodobrzusze;
- encefalopatię wątrobową;
- krwawiące żylaki przełyku.

### 2.6.4.1 Wodobrzusze

W modelu założono, że pacjenci, u których zdiagnozowano wodobrzusze mogą być leczeni w dwojaki sposób, tj. farmakologicznie (terapia skojarzona spironolaktonem i furosemidem) w przypadku wodobrzusza o stopniu łagodnym i umiarkowanym lub w warunkach szpitalnych (hospitalizacja) w przypadku wodobrzusza masywnego. W analizie przyjęto, że 10% pacjentów jest hospitalizowanych, podczas gdy pozostała część grupy leczona jest farmakologicznie.<sup>32</sup>

Koszt hospitalizacji z powodu wodobrzusza szacowano na podstawie statystyk JGP z 2014 roku, dostępnych na stronie NFZ. Leczenie wodobrzusza realizowane jest w ramach procedur opisanych w tabeli poniżej. Koszt hospitalizacji z powodu wodobrzusza przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu wodobrzusza w poszczególnych procedurach. Koszt hospitalizacji oszacowano na 2518,59 PLN.

Tabela 12. Koszt hospitalizacji z powodu wodobrzusza.

Procedura	Liczba hospitalizacji z powodu wodobrzusza (R18)	Średni koszt hospitalizacji (PLN)
F43 - średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej	1380	3687,16
F46 - choroby jamy brzusznej	1769	1606,98
Średni koszt hospitalizacji z powodu wodobrzusza ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach (PLN)		2518,59

W przypadku wodobrzusza o stopniu łagodnym lub umiarkowanym prowadzona jest terapia skojarzona lekami moczopędnymi, tj. spironolaktonem (100 mg/d) i furosemidem (40 mg/d). Zgodnie z przedstawionym na etapie badań klinicznych schematem leczenia, w odstępach 4-dniowych systematycznie zwiększane jest dawkowanie diuretyków aż do momentu osiągnięcia maksymalnych dawek dla tych substancji, tj. 400 mg/d dla spironolaktonu i 320 mg/d dla furosemidu. Ustąpienie objawów następuje średnio po upływie 5,4 tygodnia – patrz tabela poniżej.<sup>33</sup>



**Tabela 13. Dawkowanie diuretyków w leczeniu wodobrzusza.**

Przedział czasowy terapii farmakologicznej (dni)	Spironolakton (mg)	Furosemid (mg)
1-4	100	40
5-8	200	80
9-12	300	160
13-38	400	320
<b>Podana liczba mg substancji w trakcie 38 dniowej terapii (mg)</b>	<b>12800</b>	<b>9440</b>

Koszt diuretyków oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do marca 2015 roku – patrz tabela poniżej.<sup>34</sup>

**Tabela 14. Koszt leczenia farmakologicznego wodobrzusza.**

Substancja czynna	Koszt za mg substancji		Koszt 38-dniowej terapii	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
Spironolakton	0,0050	0,0102	63,42	131,09
Furosemid	0,0003	0,0030	3,23	28,40

#### 2.6.4.2 Encefalopatia wątrobowa

W modelu założono, że wszyscy pacjenci, u których zdiagnozowano encefalopatię wątrobową wymagają hospitalizacji. Udział poszczególnych typów hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej szacowano na podstawie statystyk JGP z 2014 roku, dostępnych na stronie NFZ. Do oszacowań wykorzystano hospitalizacje z powodu następujących zdarzeń (wg ICD-10):

- K72.0 Ostra i podostra niewydolność wątroby;
- K72.1 Przewlekła niewydolność wątroby;
- K72.9 Niewydolność wątroby nieokreślona.

Leczenie encefalopatii wątrobowej realizowane jest w ramach procedur opisanych w tabeli poniżej. Koszt hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu encefalopatii w poszczególnych procedurach. Koszt hospitalizacji oszacowano na 4846,76 PLN.

**Tabela 15. Koszt hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej.**

Procedura	Liczba hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej (K72.0, K72.1, K72.9)	Średni koszt hospitalizacji (PLN)
G16 - ostre choroby wątroby	519	3 203,62
G17 - przewlekłe choroby wątroby z PW >5 dni	1337	5 484,60
<b>Średni koszt hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach (PLN)</b>		<b>4846,76</b>

### 2.6.4.3 Krwawiące żylaki przełyku

W modelu założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiło krwawienie z przełyku wymagają hospitalizacji. Udział poszczególnych typów hospitalizacji z powodu krwawiących żylaków szacowano na podstawie statystyk JGP z 2014 roku, dostępnych na stronie NFZ. Leczenie krwawiących żylaków przełyku realizowane jest w ramach procedur opisanych w tabeli poniżej. Koszt hospitalizacji z powodu krwawiących żylaków przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu krwawiących żylaków w poszczególnych procedurach. Koszt hospitalizacji oszacowano na 3541,49 PLN.

**Tabela 16. Koszt hospitalizacji z powodu krwawiących żylaków przełyku.**

Procedura	Liczba hospitalizacji z powodu krwawiących żylaków przełyku (I85.0)	Średni koszt hospitalizacji (PLN)
F03 - średnie i endoskopowe zabiegi przełyku	123	2635,39
F61 - kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	14	19 041,04
F62 - duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	703	4556,13
F66 - krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	562	2084,48
<b>Średni koszt hospitalizacji z powodu krwawiących żylaków przełyku ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach (PLN)</b>		<b>3541,49</b>

W przypadku wystąpienia krwawiących żylaków przełyku wtórna profilaktyka krwawień polega na stosowaniu nieselektywnych  $\beta$ -blokerów (np. propranolol).

Propranolol w tym wskazaniu stosuje się przewlekle. W tabeli poniżej przedstawiono schemat zalecanego dawkowania propranololu.<sup>35</sup>

**Tabela 17. Dawkowanie propranololu w prewencji wtórnej krwawienia żylaków przełyku.**

Przedział czasowy terapii farmakologicznej (dni)	Propranolol (mg)	Komentarz
Pierwsze półrocze	80	Uśrednione dawkowanie przedstawione w ChpL propranololu
Drugie półrocze	160	
Kolejne lata	320	

Koszt propranololu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do marca 2015 roku – patrz tabela poniżej.<sup>34</sup>

**Tabela 18. Oszacowanie kosztu terapii propranololem w prewencji wtórnej krwawienia żylaków przełyku.**

Kategoria kosztów	Koszt za mg substancji	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
Koszt za mg substancji	0,0015	0,0050
<b>Koszt rocznej terapii (I. rok)</b>	64,76	218,07
<b>Koszt rocznej terapii (kolejne lata)</b>	172,69	581,52

## 2.7 Dyskontowanie

W ocenie ekonomicznej zastosowania UDCA w terapii pierwotnej żółciowej marskości wątroby, wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

W ocenie ekonomicznej zastosowania UDCA w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie, ze względu na przyjęto technikę analityczną tj. analizę kosztów i efektów, nie dyskontowano efektów i kosztów.

---

## 2.8 Analiza wrażliwości

### 2.8.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.<sup>6,5</sup> Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednoczynnikowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 3.2).

#### 2.8.1.1 Jednoczynnikowe analizy wrażliwości

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- wartości stopy dyskontowej dla kosztów i efektów zdrowotnych;
- parametry kosztowe:
  - koszt opieki potransplantacyjnej;
  - koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
- parametry efektywności klinicznej:
  - częstość transplantacji z powodu PBC;
  - śmiertelność PBC;
  - częstość zdarzeń niepożądanych
- parametry użyteczności.

W jednoczynnikowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego. Wyniki dla poszczególnych wariantów, zebrane w postaci odpowiednich wykresów i tabel, zamieszczone zostały w rozdziale 3.2.

### 2.8.2 Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie

Analizę wrażliwości dla zestawienia kosztów i efektów zastosowania UDCA w terapii zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy ograniczono do pokazania kosztów terapii dla różnych mas ciała pacjentów oraz skrajnych wyników oceny skuteczności terapii.

Tabela 19. Parametry badane w ramach jednoczynnikowych analiz wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analizy wrażliwości	Źródło danych	Komentarz
A1, A2	koszt opieki potransplantacyjnej	średnia kosztów ze wszystkich analiz ekonomicznych opublikowanych w roku 2015 na stronie AOTMiT w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C	patrz rozdz. 2.7.3.2	minimalne dane kosztowe zidentyfikowane z na stronie AOTMiT maksymalne dane kosztowe zidentyfikowane z na stronie AOTMiT	patrz rozdz. 2.7.3.2	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów
B1, B2	koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	patrz rozdział 2.7.4	dane literaturowe, wytyczne kliniczne, dane NFZ (patrz rozdz. 2.7.4)	koszty maksymalne (-50%) koszty minimalne (+50%)	założenie arbitralne	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów
C	dawkowanie UDCA + wartość masy ciała pacjentów z PBC	14,5 mg; 66,3 kg	średnia na podstawie ChPL; średnia z badania Boberg 2013 <sup>12</sup> (patrz rozdział 2.7.1)	16 mg; 78,2 kg	maksymalna dawka na podstawie ChPL; średnia + SD z badania Boberg 2013 <sup>12</sup> (patrz rozdział 2.7.1)	Wskazanie maksymalnych kosztów związanych z podaniem UDCA
D	wszystkie wykorzystane na potrzeby modelu parametry efektywności klinicznej	wielkości przyjęte w oparciu o dane z 3 badań klinicznych wybranych ze względu na stosunkowo długi czas trwania, niskie ryzyko błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane oraz dawkowanie UDCA zgodnie z zapisami ChPL	patrz rozdz. 2.6	w oparciu o dane ze wszystkich badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej	patrz rozdz. 2.6	analiza wpływu modelowania krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby na wyniki
E1, E2	wartości użyteczności stanów zdrowia	0,68 S; 0,55 przed T z S; 0,71 T; 0,75 po T; 0,56 przed kolejną T	patrz rozdz. 2.6.2	0,66 S; 0,55 przed T z S; 0,73 T; 0,78 po T; 0,57 przed kolejną T 0,78 S; 0,57 przed T z S; 0,68 T;	patrz rozdz. 2.6.2	analiza wpływu modelowania krzywej czasu leczenia na wyniki



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analizy wrażliwości	Źródło danych	Komentarz
F1,F2,F3	stopa dyskontowa	stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	zgodnie z wytycznymi AOTMiT (rozdz. 2.8) <sup>36</sup>	0,73 po T; 0,56 przed kolejną T  stopa dyskontowa 0% na koszty i efekty; stopa dyskontowa 5% na koszty i efekty; stopa dyskontowa 5% na koszty i 0% na efekty	zgodnie z wytycznymi AOTMiT (rozdz. 2.8) <sup>36</sup>	zbadanie wpływu stopy dyskontowej na wyniki analizy

S – stan stabilny, T – transplantacja

## **2.9 Analiza progowa**

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (kwasu ursodeoksycholowego), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 119 577 PLN). Ze względu na wybór techniki analitycznej, analizę progową przeprowadzono jedynie dla oceny ekonomicznej zastosowania UDCA w terapii PBC.

## **2.10 Walidacja modelu**

Przeprowadzono walidację wewnętrznej spójności modelu, podstawiając zerowe wartości dla kluczowych zmiennych analizowanych w modelu.

### 3 Wyniki analizy kosztów-efektywności

#### 3.1 Analiza podstawowa

##### 3.1.1 Perspektywa NFZ

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy NFZ zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego jest terapią dominującą w stosunku do braku tej terapii tj. generuje oszczędności na poziomie 3920,39 PLN oraz wiąże się z przyrostem QALY o 0,31 – patrz tabela poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ, horyzont dożywności.

Parametr	UDCA	brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75	dominująca	442,12
Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
Koszt (PLN) AE	939,79	877,93	61,87		
transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 105,12	62 777,19	-11 672,08		
2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	29 875,36	37 099,74	-7224,38		
<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>97 979,09</b>	<b>101 899,49</b>	<b>-3920,39</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>		

##### 3.1.2 Perspektywa wspólna

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy wspólnej zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego jest nieznacznie droższe od braku tej terapii (wzrost kosztów leczenia o 2083,72 PLN), ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,31. Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów w horyzoncie dożywności został oszacowany na poziomie 6730,55 PLN/QALY – patrz tabela poniżej. Powyższy wynik świadczy o tym, że terapia kwasem ursodeoksycholowym jest kosztowo efektywna w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (ICUR znajduje się znacznie poniżej progu, tj. poniżej 119 577 PLN ).



**Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna, horyzont dożywni.**

Parametr	UDCA	brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30		
Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
Koszt (PLN)					
AE	1470,75	1245,39	225,35		
transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 633,11	63 425,78	-11 792,67	<b>6730,55</b>	<b>301,91</b>
2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 477,12	39 088,84	-7611,72		
<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>106 988,36</b>	<b>104 904,64</b>	<b>2083,72</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>		

## 3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

### 3.2.1 Perspektywa NFZ

Dla większości testowanych w analizie wrażliwości scenariuszy, zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu PBC pozostaje terapią dominującą w stosunku do terapii bez UDCA. Wyjątek stanowią oszacowania uzyskane dla scenariusza C (tj. przyjęcie maksymalnego dawkowania UDCA oraz maksymalnej masy ciała pacjentów z PBC) i D (tj. przyjęcie parametrów efektywności klinicznej oszacowanych na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej). Dla tych najmniej korzystnych z punktu widzenia kwasu ursodeoksycholowego oszacowań, współczynnik kosztów-efektywności znajduje się wciąż poniżej progu 119 577 PLN. Założenia oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, horyzont dożywotni.

Czynnik podlegający zmianie		UDCA	brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
A1 – minimalne koszty opieki potransplantacyjnej	UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75	<b>dominująca</b>	<b>439,22</b>
	Koszt (PLN)					
	Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	AE	939,79	877,93	61,87		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	50 540,27	62 083,34	-11 543,07		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	28 934,60	35 931,50	-6996,89		
<b>Koszt całkowity (PLN)</b>		<b>96 473,49</b>	<b>100 037,39</b>	<b>-3563,90</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>		<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>		
A2 – maksymalne koszty opieki potransplantacyjnej	UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75	<b>dominująca</b>	<b>446,18</b>
	Koszt (PLN)					
	Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	AE	939,79	877,93	61,87		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 770,19	63 594,16	-11 823,98		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 299,31	38 868,04	-7568,72		
<b>Koszt całkowity (PLN)</b>		<b>100 068,12</b>	<b>104 484,75</b>	<b>-4416,63</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>		<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>		
B1 – minimalne koszty leczenia AE	Koszt (PLN)				<b>dominująca</b>	<b>442,37</b>
	UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75		
	Monitorowanie PBC	1 247,08	1 144,63	102,45		

Czynnik podlegający zmianie		UDCA	brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
	AE	469,90	438,96	30,93		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 105,12	62 777,19	-11 672,08		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	29 875,36	37 099,74	-7224,38		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>97 509,20</b>	<b>101 460,52</b>	<b>-3951,33</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>		
B2 – maksymalne koszty leczenia AE	UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75	<b>dominująca</b>	<b>441,87</b>
	Koszt (PLN) Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	Koszt (PLN) AE	1409,69	1316,89	92,80		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 105,12	62 777,19	-11 672,08		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	29 875,36	37 099,74	-7224,38		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>98 448,99</b>	<b>102 338,45</b>	<b>-3889,46</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>			
C – maksymalny koszt UDCA	UDCA	19 277,54	0,00	19 277,54	<b>1761,66</b>	<b>336,72</b>
	Koszt (PLN) Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	Koszt (PLN) AE	939,79	877,93	61,87		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 105,12	62 777,19	-11 672,08		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	29 875,36	37 099,74	-7224,38		

Czynnik podlegający zmianie		UDCA	brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)	
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>102 444,88</b>	<b>101 899,49</b>	<b>545,39</b>			
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>			
D - parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej	UDCA	15 292,30	0,00	15 292,30	<b>7439,57</b>	<b>446,82</b>	
	Koszt (PLN)	Monitorowanie PBC	1287,54	1193,75			93,79
	AE	965,87	1081,35	-115,48			
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	49 195,11	56 843,50	-7648,39			
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	28 638,43	33 417,02	-4778,59			
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>95 379,25</b>	<b>92 535,62</b>	<b>2843,63</b>			
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,35</b>	<b>8,97</b>	<b>0,38</b>				
E1 - minimalna wartość użyteczności dla PBC stabilnego i maksymalna dla stanu po transplantacji	UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75	<b>dominująca</b>	<b>413,61</b>	
	Koszt (PLN)	Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63			102,45
	AE	939,79	877,93	61,87			
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 105,12	62 777,19	-11 672,08			
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	29 875,36	37 099,74	-7224,38			
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>97 979,09</b>	<b>101 899,49</b>	<b>-3920,39</b>			
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,03</b>	<b>8,75</b>	<b>0,28</b>				
E2 - maksymalna wartość	Koszt UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75	<b>dominująca</b>	<b>559,96</b>	

Czynnik podlegający zmianie		UDCA	brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)	
użyteczności dla PBC stabilnego i minimalna dla stanu po transplantacji	(PLN)						
	Monitorowanie PBC	1247,08	1 144,63	102,45			
	AE	939,79	877,93	61,87			
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 105,12	62 777,19	-11 672,08			
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	29 875,36	37 099,74	-7224,38			
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>97 979,09</b>	<b>101 899,49</b>	<b>-3 920,39</b>			
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>10,23</b>	<b>9,80</b>	<b>0,43</b>				
F1 - dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 5%		UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75		
	Koszt (PLN)	Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
		AE	939,79	877,93	61,87		
		transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 105,12	62 777,19	-11 672,08	<b>dominująca</b>	<b>380,84</b>
		2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	29 875,36	37 099,74	-7224,38		
		<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>97 979,09</b>	<b>101 899,49</b>	<b>-3920,39</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>7,96</b>	<b>7,71</b>	<b>0,25</b>				
F2 - brak dyskontowania efektów zdrowotnych		UDCA	14 811,75	0,00	14 811,75		
	Koszt (PLN)	Monitorowanie PBC	1247,08	1 144,63	102,45		
		AE	939,79	877,93	61,87	<b>dominująca</b>	<b>696,21</b>
		transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 105,12	62 777,19	-11 672,08		

Czynnik podlegający zmianie		UDCA	brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	29 875,36	37 099,74	-7224,38		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>97 979,09</b>	<b>101 899,49</b>	<b>-3920,39</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>13,59</b>	<b>13,02</b>	<b>0,57</b>		
F3 - brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	UDCA	23 502,60	0,00	23 502,60	<b>dominująca</b>	<b>504,23</b>
	Koszt (PLN)					
	Monitorowanie PBC	1978,81	1752,96	225,85		
	AE	1631,09	1433,27	197,82		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	89 053,64	106 063,27	-17 009,64		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	72 002,42	87 801,08	-15 798,66		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>188 168,55</b>	<b>197 050,58</b>	<b>-8882,03</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>13,59</b>	<b>13,02</b>	<b>0,57</b>		

### 3.2.2 Perspektywa wspólna

Wyniki analizy jednoczynnikowej wskazują, że z perspektywy wspólnej leczenie kwasem ursodeoksycholowym w porównaniu do terapii nieobejmującej przyjmowania tego leku jest kosztowo efektywne niezależnie od przyjętych założeń. Wszystkie oszacowane inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności znajdują się poniżej progu 119 577 PLN, a więc cena zbytu netto producenta (tj. ██████████ - opakowanie 90 x 250 mg) jest zawsze poniżej ceny progowej. Założenia oraz wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, horyzont dożywni.

Czynnik podlegający zmianie		UDCA	Brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
A1 - minimalne koszty opieki potransplantacyjnej	UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30	<b>7935,07</b>	<b>299,83</b>
	Koszt (PLN) Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	AE	1470,75	1245,39	225,35		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 050,52	62 710,13	-11 659,61		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	30 485,26	37 857,13	-7371,87		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>105 413,91</b>	<b>102 957,28</b>	<b>2456,63</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>			
A2 - maksymalne koszty opieki potransplantacyjnej	UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30	<b>5069,27</b>	<b>304,78</b>
	Koszt (PLN) Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	AE	1470,75	1245,39	225,35		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	52 296,48	64 240,65	-11 944,18		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	32 977,47	40 952,00	-7974,53		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>109 152,07</b>	<b>107 582,67</b>	<b>1569,40</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>			
B1 - minimalne koszty leczenia AE	Koszt (PLN) UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30	<b>6366,59</b>	<b>302,53</b>
	Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		



	Czynnik podlegający zmianie	UDCA	Brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
	AE	735,37	622,70	112,68		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 633,11	63 425,78	-11 792,67		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 477,12	39 088,84	-7611,72		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>106 252,99</b>	<b>104 281,94</b>	<b>1971,04</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>		
B2 – maksymalne koszty leczenia AE	UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30		
	Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	Koszt (PLN) AE	2206,12	1868,09	338,03		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 633,11	63 425,78	-11 792,67	<b>7094,50</b>	<b>301,28</b>
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 477,12	39 088,84	-7611,72		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>107 723,73</b>	<b>105 527,33</b>	<b>2196,40</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>		
C – maksymalny koszt UDCA	UDCA	27 540,20	0,00	27 540,20		
	Monitorowanie PBC	1247,08	1 144,63	102,45		
	Koszt (PLN) AE	1470,75	1 245,39	225,35	<b>27 338,00</b>	<b>229,47</b>
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 633,11	63 425,78	-11 792,67		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 477,12	39 088,84	-7611,72		

Czynnik podlegający zmianie		UDCA	Brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>113 368,26</b>	<b>104 904,64</b>	<b>8463,62</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,14</b>	<b>8,83</b>	<b>0,31</b>		
D - parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej	UDCA	21 846,83	0,00	21 846,83	<b>23 798,00</b>	<b>304,82</b>
	Monitorowanie PBC	1287,54	1 193,75	93,79		
	Koszt (PLN) AE	1523,62	1 605,72	-82,10		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	49 703,37	57 430,78	-7727,41		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	30 173,88	35 208,67	-5034,79		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>104 535,23</b>	<b>95 438,92</b>	<b>9096,32</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,35</b>	<b>8,97</b>	<b>0,38</b>		
E1 - minimalna wartość użyteczności dla PBC stabilnego i maksymalna dla stanu po transplantacji	UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30	<b>7431,87</b>	<b>282,43</b>
	Monitorowanie PBC	1247,08	1 144,63	102,45		
	Koszt (PLN) AE	1470,75	1 245,39	225,35		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 633,11	63 425,78	-11 792,67		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 477,12	39 088,84	-7611,72		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>106 988,36</b>	<b>104 904,64</b>	<b>2083,72</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>9,03</b>	<b>8,75</b>	<b>0,28</b>		
E2 - maksymalna wartość	Koszt (PLN) UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30	<b>4842,12</b>	<b>382,38</b>

Czynnik podlegający zmianie		UDCA	Brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
użyteczności dla PBC stabilnego i minimalna dla stanu po transplantacji	Monitorowanie PBC	1247,08	1 144,63	102,45		
	AE	1470,75	1 245,39	225,35		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 633,11	63 425,78	-11 792,67		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 477,12	39 088,84	-7611,72		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>106 988,36</b>	<b>104 904,64</b>	<b>2083,72</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>10,23</b>	<b>9,80</b>	<b>0,43</b>		
F1 - dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 5%	UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30	<b>8442,78</b>	<b>260,06</b>
	Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	AE	1470,75	1245,39	225,35		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 633,11	63 425,78	-11 792,67		
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 477,12	39 088,84	-7611,72		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>106 988,36</b>	<b>104 904,64</b>	<b>2083,72</b>		
<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>7,96</b>	<b>7,71</b>	<b>0,25</b>			
F2 - brak dyskontowania efektów zdrowotnych	UDCA	21 160,30	0,00	21 160,30	<b>3655,95</b>	<b>475,44</b>
	Monitorowanie PBC	1247,08	1144,63	102,45		
	AE	1470,75	1245,39	225,35		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	51 633,11	63 425,78	-11 792,67		



Czynnik podlegający zmianie		UDCA	Brak UDCA	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	31 477,12	39 088,84	-7611,72		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>106 988,36</b>	<b>104 904,64</b>	<b>2083,72</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>13,59</b>	<b>13,02</b>	<b>0,57</b>		
F3 - brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	UDCA	33 576,19	0,00	33 576,19		
	Monitorowanie PBC	1978,81	1752,96	225,85		
	AE	2804,73	2206,15	598,58		
	transplantacja + 1. rok opieki potransplantacyjnej	89 973,69	107 159,07	-17 185,37	<b>999,28</b>	<b>344,58</b>
	2. rok i kolejne lata opieki potransplantacyjnej	75 862,82	92 508,53	-16 645,70		
	<b>Koszt całkowity (PLN)</b>	<b>204 196,25</b>	<b>203 626,71</b>	<b>569,54</b>		
	<b>Efekt zdrowotny (QALYs)</b>	<b>13,59</b>	<b>13,02</b>	<b>0,57</b>		

## 4 Wyniki zestawienia kosztów i efektów

Analiza kliniczna zidentyfikowała 3 opublikowane pełnotekstowo randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu ursodeoksycholowego w terapii zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie.

W odniesieniu do skuteczności terapii UDCA, jedynie w badaniu Colombo 1996 w rocznym horyzoncie obserwacji raportowano istotnie różnice w zmianie oceny klinicznej wg skali wg Shwachmana i Kulczyckiego: w grupie leczonej UDCA nie obserwowano pogorszenia stanu chorych, w grupie kontrolnej ocena na koniec badania była niższa o 3 punkty (pogorszenie stanu) – MD=3,00 pkt. [95%CI: 0,32; 5,68]; p=0,0371.<sup>13,48</sup> Biorąc pod uwagę czas terapii (12 miesięcy), przeciętne dawkowanie UDCA w tym badaniu (15 mg/kg mc [zakres 10-20 mg/kg mc), oraz oszacowaną przeciętną masę ciała pacjentów w badaniu Colombo 1996 tj. 33,4 kg (95%CI: 31,6; 48,2), średni koszt uzyskania 1 pkt. w skali SKS wyniósł [redacted] dla perspektywy NFZ – patrz tabela 24 i tabela 25.

Dla wariantu minimalnego (minimalny efekt z badania Colombo 1996), średni koszt uzyskania 1 pkt. w skali SKS wyniósł [redacted] dla perspektywy NFZ – patrz tabela 26 i tabela 27.

Dla wariantu maksymalnego (maksymalny efekt z badania Colombo 1996), średni koszt uzyskania 1 pkt. w skali SKS wyniósł [redacted] dla perspektywy NFZ – patrz tabela 28 i tabela 29.

Tabela 24. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant podstawowy, perspektywa wspólna.

Dawka UDCA (mg/kg mc)	Masa ciała (kg)			Dawka dobową UDCA			Czas terapii (dni)	Koszt terapii - perspektywa wspólna (PLN)			Efekt: wynik SKS (pkt.)	Koszt/efekt (pkt SKS) - perspektywa wspólna (PLN)		
	średnia	maks.	min.	średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.
15	33,4	48,2	31,6	501	723	474	365	████	████	████	3	████	████	████
10				334	482	316		████	████	████		████	████	████
20				668	964	632		████	████	████		████	████	████

Tabela 25. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant podstawowy, perspektywa NFZ.

Dawka UDCA (mg/kg mc)	Masa ciała (kg)			Dawka dobową UDCA			Czas terapii (dni)	Koszt terapii - perspektywa wspólna (PLN)			Efekt: wynik SKS (pkt.)	Koszt/efekt (pkt SKS) - perspektywa wspólna (PLN)		
	średnia	maks.	min.	średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.
15	33,4	48,2	31,6	501	723	474	365	████	████	████	3	████	████	████
10				334	482	316		████	████	████		████	████	████
20				668	964	632		████	████	████		████	████	████

Tabela 26. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant minimalny, perspektywa wspólna.

Dawka UDCA (mg/kg mc)	Masa ciała (kg)			Dawka dobową UDCA			Czas terapii (dni)	Koszt terapii - perspektywa wspólna (PLN)			Efekt: wynik SKS (pkt.)	Koszt/efekt (pkt SKS) - perspektywa wspólna (PLN)		
	średnia	maks.	min.	średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.
15	33,4	48,2	31,6	501	723	474	365	████	████	████	0,32	████	████	████
10				334	482	316		████	████	████		████	████	
20				668	964	632		████	████	████		████	████	

Tabela 27. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant minimalny, perspektywa NFZ.

Dawka UDCA (mg/kg mc)	Masa ciała (kg)			Dawka dobową UDCA			Czas terapii (dni)	Koszt terapii - perspektywa wspólna			Efekt: wynik SKS (pkt.)	Koszt/efekt (pkt SKS) - perspektywa wspólna		
	średnia	maks.	min.	średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.
15	33,4	48,2	31,6	501	723	474	365	████	████	████	0,32	████	████	████
10				334	482	316		████	████	████		████	████	
20				668	964	632		████	████	████		████	████	

Tabela 28. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant maksymalny, perspektywa wspólna.

Dawka UDCA (mg/kg mc)	Masa ciała (kg)			Dawka dobową UDCA			Czas terapii (dni)	Koszt terapii - perspektywa wspólna			Efekt: wynik SKS (pkt.)	Koszt/efekt (pkt SKS) - perspektywa wspólna		
	średnia	maks.	min.	średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.
15	33,4	48,2	31,6	501	723	474	365	█	█	█	5,68	█	█	█
10				334	482	316		█	█	█		█	█	
20				668	964	632		█	█	█		█	█	

Tabela 29. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant maksymalny, perspektywa NFZ.

Dawka UDCA (mg/kg mc)	Masa ciała (kg)			Dawka dobową UDCA			Czas terapii (dni)	Koszt terapii - perspektywa wspólna			Efekt: wynik SKS (pkt.)	Koszt/efekt (pkt SKS) - perspektywa wspólna		
	średnia	maks.	min.	średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.		średnia	maks.	min.
15	33,4	48,2	31,6	501	723	474	365	█	█	█	5,68	█	█	█
10				334	482	316		█	█	█		█	█	
20				668	964	632		█	█	█		█	█	



W oparciu o niekontrolowane badania lub badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej zidentyfikowano następujące istotne zmiany wyników oceny klinicznej (zmian parametrów laboratoryjnych) – patrz tabela 30. W tabeli 31 zestawiono oszacowane na podstawie czasu obserwacji w badaniu koszty terapii UDCA z wybranymi efektami biochemicznymi (wpływ na enzymy wątrobowe) i masę ciała. Ze względu na bardzo zróżnicowane horyzonty obserwacji odstąpiono od przedstawiania syntezy tych wyników.

Tabela 30. Efekty zdrowotne zidentyfikowane w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Badanie	N	Dawka UDCA	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zmiana		Wartość p	Trend zmiany
					Bezwzględna	Względna		
Cotting 1990 (Cotting UDCA CF cholestasis 1989) <sup>37</sup>	8	15-20 mg/kg/dzień	zmiana stężenia AST (IU/l)	6 miesięcy	76,96	52%	0,005	spadek
			zmiana stężenia ALT (IU/l)		95,77	61%	0,001	
			zmiana stężenia fosfatazy alkaicznej (IU/l)		435,3	46%	0,01	
			Zmiana stężenia 5-nukleotydu (IU/l)		83,43	73%	0,02	
			zdolność eliminacji galaktozy mg/kg/minutę		0,9	13,6%	0,05	wzrost
			zmiana masy ciała (kg)		1,8	4%	<0,0001	
			zmiana wskaźnika masy ciała (kg/m <sup>3</sup> )		0,6	3%	<0,005	
			zmiana stężenia trójglicerydów (mmol/l)		0,1	13%	<0,05	
			czas protrombinowy (szybkość, %)		8	14%	<0,05	
			zmiana stężenia witaminy E		5,2	173%	<0,05	
Desmond 2007 <sup>38</sup>	22	średnia dawka 11,3 mg/kg/dzień (zakres 7-22 mg/kg) dawka początkowa 10-15 mg/kg/dzień i zwiększana co 3-6	zmiana stężenia AST (U/L)	7 lat (zakres 1,5-15)	36,8	49%	0,005	spadek

		miesiące o 250 mg/dzień stosowanie do objawów i/lub reakcji biochemicznych)	zmiana stężenia ALT (U/L)		27,4	43%	< 0,001	
			zmiana stężenia GGT (U/L)		74,4	44%	0,021	
			zmiana stężenia fosfatazy alkaicznej (U/L)		151	34%	< 0,001	
Lindblad 1998 <sup>39</sup>	10	10-15 mg/kg/dzień (w jednym przypadku po 12 miesiącach dawka została zwiększona do 20 mg/kg/dzień)	zmiana stężenia AST (µkat/L)	2 lata	0,58	45%	<0,05	spadek
			zmiana stężenia ALT (µkat/L)		0,44	42%	<0,05	
van De Meeberg 1997 <sup>40</sup>	30	10 mg/kg/dzień	zmiana stężenia fosfatazy alkaicznej (U/l)	1 rok	114,39	37%	<0,01	spadek
			zmiana stężenia GGT (U/l)		82,64	63%	<0,01	
			zmiana stężenia AST (U/L)		28,59	49%	<0,01	
			zmiana stężenia ALT (U/L)		35,56	51%	<0,01	
		20 mg/kg/dzień	zmiana stężenia fosfatazy alkaicznej (U/l)		246,34	55%	<0,01	
			zmiana stężenia GGT (U/l)		139,39	73%	<0,01	
			zmiana stężenia AST (U/L)		30,94	45%	<0,01	
			zmiana stężenia ALT (U/L)		62,75	71%	<0,01	
Reichen <sup>41</sup>	9	15-20 mg/kg/dzień	zmiana stężenia ALT (IU/l)	1 rok	92,44	61%	<0,005	spadek
			Zmiana stężenia 5-nukleotydu (IU/l)		82,11	75%	<0,02	
			zmiana masy ciała (kg)			2,7	7%	<0,005

			zmiana stężenia albumin (g/l)		3,3	11%	<0,001	
Colombo Grosignani <sup>42</sup> , Colombo 1990 <sup>43</sup>	9	10-15 mg/kg/dzień	zmiana stężenia ALT (IU/L)	6 miesięcy	55	43%	<0,01	spadek
			zmiana stężenia GGT (IU/l)		83	38%	<0,01	
			zmiana stężenia ALP (U/L)		403	26%	<0,05	
Colombo 1992 <sup>44</sup>	9	5-20 mg/kg/dzień (średnia dawka 13,75 mg)	zmiana stężenia AST (IU/L)	4 miesiące	40	53%	<0,05	spadek
			zmiana stężenia ALT (IU/L)		58	59%	<0,05	
			zmiana stężenia GGT (IU/l)		96	63%	<0,05	
			zmiana stężenia fosfatazy alkaicznej (IU/l)		380	32%	<0,05	
Kappler 2012 <sup>45</sup>	98	20 mg/kg/dzień	zmiana stężenia AST (U/L)	15 lat	15,55	55%	0,01	spadek
			zmiana stężenia GGT (U/l)		22,35	53%	0,02	
Guy Lepage 1997 <sup>46</sup>	19	15 mg/kg/dzień, przy braku spadku o 50% transaminazy alaninowej lub transaminazy asparaginianowej lub obu parametrów w ciągu 2 miesięcy, dawkę zwiększono do 30 mg/kg/dzień.	zmiana stężenia AST (IU/L)	25 miesięcy	18,10	27,01%	<0,05	spadek
			zmiana stężenia ALT (IU/L)		5	9,62%	<0,05	
			zmiana stężenia GGT (IU/L)		31	53,45%	<0,01	
Colombo 1999 <sup>47</sup>	18	20 mg/kg/dzień	zmiana stężenia ALT (wyrażone jako wielokrotności górnych granic odniesienia)	58 miesięcy (średni okres obserwacji)	0,4	31%	≤0,01	spadek

	18	20 mg/kg/dzień	zmiana stężenia GGT (wyrażone jako wielokrotności górnych granic odniesienia)	63 miesiące (średni okres obserwacji)	0,3	23%	≤0,01	spadek
			zmiana stężenia ALT (wyrażone jako wielokrotności górnych granic odniesienia)		0,4	40%	≤0,01	
			zmiana stężenia GGT (wyrażone jako wielokrotności górnych granic odniesienia)		0,6	60%	≤0,01	

Tabela 31. Zestawienie kosztów i efektów dla wybranych punktów końcowych.

Punkt końcowy	Dawka (mg/kg/dzień)	Czas trwania badania (miesiące)	Wynik (zmiana)		Koszt terapii dla masy ciała 37,9 kg		Koszt/efekt (wartości bezwzględne, PLN)		Koszt/efekt (wartości względne, PLN)	
			bezwzględna	względna	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ
Redukcja stężenia AST (IU/l)	17,5	6	76,96	52%	■	■	■	■	■	■
	11,3	84	36,8	49%	■	■	■	■	■	■
	10	12	28,59	49%	■	■	■	■	■	■
	20	12	30,94	45%	■	■	■	■	■	■
	13,75	4	40	53%	■	■	■	■	■	■
	15	25	18,1	27%	■	■	■	■	■	■
Redukcja	17,5	6	95,77	61%	■	■	■	■	■	■



stężenia ALT (IU/l)	11,3	84	27,4	43%	████	████	████	████	████	████
	10	12	35,56	51%	████	████	████	████	████	████
	20	12	62,75	71%	████	████	████	████	████	████
	17,5	12	92,44	61%	████	████	████	████	████	████
	12,5	6	55	43%	████	████	████	████	████	████
	13,75	4	58	59%	████	████	████	████	████	████
	15	25	5	9,62%	████	████	████	████	████	████
Redukcja stężenia ALT (wyrażone jako wielokrotność ci górnych granic odniesienia)	20	58	0,4	31%	████	████	████	████	████	████
	20	63	0,4	40%	████	████	████	████	████	████
Redukcja stężenia fosfatazy alkaicznej (IU/l)	17,5	6	435,3	46%	████	████	████	████	████	████
	11,3	84	151	34%	████	████	████	████	████	████
	10	12	114,39	37%	████	████	████	████	████	████
	20	12	246,34	55%	████	████	████	████	████	████
	13,75	4	380	32%	████	████	████	████	████	████
Redukcja stężenia 5-nukleotydazy (IU/l)	17,5	6	83,43	73%	████	████	████	████	████	████
	17,5	12	82,11	75%	████	████	████	████	████	████

Kwas ursodeoksycholowy (Poursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby - analiza ekonomiczna

Redukcja stężenia GGT (IU/L)	11,3	84	74,4	44%	██████	██████	████	████	██████	██████
	10	12	82,64	63%	██████	██████	████	████	██████	██████
	20	12	139,39	73%	██████	██████	████	████	██████	██████
	12,5	6	83	38%	██████	██████	████	████	██████	██████
	13,75	4	96	63%	██████	██████	████	████	██████	██████
	15	25	31	53,45%	██████	██████	████	████	██████	██████
Redukcja stężenia GGT (wyrażone jako wielokrotność ci górnych granic odniesienia)	20	58	0,3	23%	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	20	63	0,6	60%	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wzrost masy ciała (kg)	17,5	6	1,8	4%	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	17,5	12	2,7	7%	██████	██████	██████	██████	██████	██████

---

## 5 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić:

- Oszacowanie parametrów efektywności klinicznej na potrzeby analizy ekonomicznej na podstawie wyników 3 badań (Lindor 1994, Heathcote 1994 i Pares 2000) ze wszystkich 13 włączonych do analizy efektywności klinicznej. Badania te wybrano ze względu na stosunkowo długi czas trwania (co najmniej 24 miesiące), niskie ryzyko błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane oraz dawkowanie UDCA zgodnie z zapisami ChPL. Założono, że takie podejście pozwoli wiarygodnie ocenić zwłaszcza takie parametry jak częstość transplantacji oraz częstość zgonów z powodu PBC. Parametry te wymagają długofalowej oceny i powinny być analizowane dla schematu dawkowania UDCA tożsamego z tym, który będzie przestrzegany w codziennej praktyce klinicznej. Niepewność oszacowanych wyników testowano w analizie wrażliwości, przyjmując alternatywne wartości parametrów efektywności klinicznej (tj. oszacowane na podstawie wyników wszystkich 13 badań włączonych do analizy efektywności klinicznej).
- Krótki czas trwania badań włączonych do analizy, niepozwalający na pełną ocenę ryzyka śmierci i przeszczepu w obu analizowanych grupach terapeutycznych.
- Koszt opieki potransplantacyjnej oszacowano w niniejszej analizie w oparciu o wyniki przedstawione w analizach ekonomicznych opublikowanych w roku 2015 na stronie AOTMiT (koszty niespecyficzne dla populacji z PBC).
- Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oparte na dużej ilości założeń. W analizie starano się jak w największym stopniu odzwierciedlić aspekty leczenia wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej oraz krwawiących żylaków przełyku w warunkach codziennej praktyki lekarskiej w Polsce. Niepewność oszacowanych wyników testowano w analizie wrażliwości, przyjmując alternatywne wartości parametrów kosztowych (zmiana wszystkich kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych o  $\pm 50\%$ ).
- Brak zidentyfikowanych wartości użyteczności dla stanów związanych z transplantacją, specyficznych dla pacjentów z PBC. W badaniach włączonych do analizy ekonomicznej opublikowano dane dotyczące pacjentów po transplantacji wątroby z różnych przyczyn. Warto jednak podkreślić, że w badaniu Bryan 1998 pacjenci z PBC stanowili prawie połowę (tj. 47,5%), natomiast w badaniu Ratcliffe 2002 18,2% całej populacji/respondentów.
- Brak możliwości przeprowadzenia analizy efektywności kosztów dla wskazania leczenia zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy.



## 6 Dyskusja

Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego wiąże się z korzyściami klinicznymi przewyższającymi ryzyko związane ze stosowaniem terapii (patrz: *Analiza kliniczna*).<sup>48</sup> W szczególności, stosowanie kwasu ursodeoksycholowego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka śmierci lub konieczności przeszczepu wątroby spowodowanych pierwotną marskością żółciową wątroby. W niniejszej analizie kosztów-użyteczności porównano leczenie UDCA z brakiem podawania tego kwasu, przy zastosowaniu modelu ekonomicznego zbudowanego w oparciu o warunki opieki nad chorymi z PBC w Polsce. W modelu wykorzystano dane z badań włączonych do analizy klinicznej (w analizie podstawowej ograniczone do 3 badań o stosunkowo długim czasie trwania, dawkowaniu zgodnym z ChPL i niskim ryzyku błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane: Lindor 1994, Heathcote 1994 i Pares 2000), a wykorzystane techniki modelowania oparto na danych z poziomu pojedynczego chorego, które są powszechnie akceptowalne.

W scenariuszu podstawowym jak również w przypadku scenariuszy wrażliwości przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Zgodnie z zaleceniami AOTM/AOTMiT horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.<sup>6</sup> Chorzy mogą przebywać w modelu do 100 r.ż., co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich kosztów i korzyści związanych z leczeniem i stanowi rzeczywisty horyzont dożywotni analizy.


Miarą kosztów był koszt opieki zdrowotnej specyficzny dla polskiego systemu ochrony zdrowia (aktualny na lipiec-sierpień 2015 uwzględniający obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków od 1 lipca 2015 r.), przy cenie zbytu netto UDCA na poziomie [REDACTED]

Miarą skuteczności były lata życia w pełnym zdrowiu (QALY). Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów użyteczności (ICUR).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i chorego.

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości.

Zarówno w ramieniu otrzymującym UDCA jak i w grupie, która tego leku nie otrzymuje przeważającą część kosztów generowanych w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy stanowią koszty transplantacji wątroby (koszty związane z



---

przeszczepem wątroby stanowią około 48% i 60% wszystkich kosztów, odpowiednio w ramieniu otrzymującym i nieotrzymującym UDCA). Jednakże największy wpływ na różnicę w kosztach generowanych w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy pomiędzy porównywanymi terapiami mają koszty UDCA.

Analiza wykazała, że stosowanie UDCA wiąże się z większym wzrostem długości lat życia w pełnym zdrowiu w stosunku do terapii niezawierającej tego leku. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano przy założeniach analizy podstawowej na 6730,55 PLN/QALY, a więc znacznie poniżej obowiązującego progu efektywności kosztowej (próg opłacalności terapii wynosi w Polsce 119 577 PLN/QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała dużą stabilność wyników - żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości nie prowadzi do zmiany wniosku o efektywności kosztowej terapii. W przypadku większości scenariuszy analizowanych z perspektywy NFZ oceniany lek pozostaje terapią dominującą (wyjątek stanowią scenariusze związane z maksymalnym kosztem UDCA oraz obliczeniem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej), zaś z perspektywy wspólnej najwyższy uzyskany ICUR wynosi 27 338,00 PLN/QALY (dla scenariusza związanego z maksymalnym kosztem UDCA).

Największy wpływ na współczynniki kosztów użyteczności w przypadku analizy z perspektywy wspólnej ma koszt UDCA, zaś w przypadku analizy z perspektywy płatnika publicznego zastosowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Sytuacja taka wynika z faktu, iż koszt przeszczepu wątroby, czynnika w największym stopniu wpływającego na koszty, leży w całości po stronie płatnika publicznego, natomiast koszt UDCA dzieli się pomiędzy płatnika a pacjenta. Należy jednak podkreślić, że najbardziej wiarygodne dane dotyczące śmiertelności i częstości przeszczepów pochodzą z badań wykorzystanych w analizie podstawowej, co wynika przede wszystkim ze stosunkowo długiego czasu ich trwania i niskiego ryzyka błędu systematycznego.

W przypadku scenariuszy związanych ze zmianami parametrów dyskontowania otrzymano znaczne różnice wyników ICUR w stosunku do analizy podstawowej, szczególnie w przypadku scenariuszy F2 czyli braku dyskontowania wyników zdrowotnych (co skutkuje wzrostem różnicy QALY) oraz F3, a więc braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (co związane jest zarówno ze spadkiem różnicy kosztów jak i wzrostem różnicy QALY). Najmniejszy wpływ (około 5%) na wyniki analizy miały koszty związane z leczeniem działań niepożądanych (scenariusze B1 i B2). W przypadku pozostałych scenariuszy różnice w stosunku do analizy podstawowej nie przekraczały 30%.

W analizie klinicznej skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z

mukowiscydozą, w porównaniu z placebo lub brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego, oceniano na podstawie 3 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych (populacja pediatryczna) i stosunkowo krótki okres obserwacji uwzględniono również dodatkowe dowody naukowe w postaci długofalowych badań obserwacyjnych i danych nieopublikowanych. Należy przy tym podkreślić, że pomimo ich mniejszej wiarygodności, stanowią one istotne uzupełnienie badań randomizowanych włączonych do części głównej analizy, tym bardziej, że obejmują punkty końcowe, które nie były oceniane w 3 głównych badaniach (m.in. obraz histologiczny). Na podstawie dostępnych danych klinicznych, w tym danych nieopublikowanych oraz danych z długoletniego stosowania kwasu ursodeoksycholowego u osób z zaburzeniami dotyczącymi wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy można wnioskować, że leczenie może zmniejszać progresję uszkodzenia tkanek, o ile włączone zostanie we wczesnej fazie choroby. Stosowanie UDCA może również powodować poprawę parametrów funkcyjnych wątroby, przy czym wpływ na twarde punkty końcowe takie jak zgon czy konieczność przeszczepu wątroby nie jest możliwy do oceny ze względu na brak danych. Uniemożliwia to przeprowadzenie analizy efektywności kosztów, w związku z czym w niniejszej analizie przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i efektów. Mimo że zestawienie takie nie spełnia minimalnych wymagań w stosunku do analiz ekonomicznych przedstawianych w dokumentacji HTA załączanej do wniosku refundacyjnego, warto podkreślić, że wykazane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane z leczeniem, zaś same koszty leczenia są stosunkowo niskie. Warto również podkreślić, że pozytywna decyzja refundacyjna ułatwi dostęp do terapii uwzględnionej w zaleceniach Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 r., w wytycznych European Association for the Study of the Liver z 2009 oraz Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. i Praktycznych wytycznych diagnostyki i leczenia cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą z 2011 r.

## 7 Wyniki końcowe

### Pierwotna marskość żółciowa wątroby:

- Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego pozwala na uzyskanie dodatkowych 0,31 lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do braku stosowania UDCA (w obu przypadkach na tle typowej opieki rozumianej jako najczęstsze postępowanie w leczeniu chorych z PBC).
- Oszczędności generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy związane ze stosowaniem leczenia kwasem ursodeoksycholowym wyniosły 3920,39 PLN dla perspektywy płatnika publicznego.
- Dla perspektywy wspólnej dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy związane ze stosowaniem leczenia kwasem ursodeoksycholowym wyniosły 2083,72 PLN.
- Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy NFZ kwas ursodeoksycholowy jest **terapią dominującą** w stosunku do postępowania terapeutycznego nieuwzględniającego podania tego leku (tj. generuje oszczędności oraz wiąże się z przyrostem QALY).
- Dla perspektywy wspólnej koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie 6730,55 PLN/QALY tj. znacznie poniżej progu efektywności kosztowej równego 119 577 PLN/QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia UDCA pozostaje terapią co najmniej efektywną kosztowo. Zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej, największy wpływ na współczynniki kosztów-użyteczności odnotowano w scenariuszu związanym z maksymalnym kosztem UDCA oraz obliczeniem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Przyjęcie maksymalnego dawkowania UDCA powoduje zwiększenie współczynników kosztów-użyteczności do 1761,66 PLN/QALY dla analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz do 27 338,00 PLN/QALY dla analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej. Przyjęcie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej powoduje zwiększenie współczynników kosztów-użyteczności do 7439,57 PLN/QALY dla analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz do 23 798,00 PLN/QALY dla analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej.

### Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie:

Oszacowany w oparciu o badanie Colombo 1996 średni koszt uzyskania 1 pkt. w skali SKS wyniósł [REDAKTOWANE] dla perspektywy NFZ.



---

## 8 Podsumowanie

W celu oceny ekonomicznej zastosowania UDCA w terapii PBC, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności wykorzystując model Markova. W oparciu o wyniki obserwacji w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej jak i eksperymentalnych badań, modelowano różnicę w śmiertelności i liczbie przeprowadzonych transplantacji pomiędzy chorymi przyjmującymi UDCA a grupą nieleczoną tym preparatem. W oparciu o model analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) w dożywotnym horyzoncie analizy. W modelu przyjęto roczną długość cyklu, co wynika ze sposobu raportowania wykorzystywanych danych w przyjętych źródłach. W celu oceny stabilności otrzymanych wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie hepatologii oraz dane z piśmiennictwa. Koszty jednostkowe zużytych zasobów przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (koszty zabiegów, procedur, hospitalizacji, wizyt kontrolnych), wykaz leków refundowanych na lipiec-sierpień 2015 r. (koszty leków refundowanych) oraz wartości refundacji cen leków i substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń-marzec 2015. W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto wyceny punktowe zgodnie z informatorem o umowach NFZ. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej Narodowego Funduszu Zdrowia i chorego.

Stosowanie UDCA pozwala na uzyskanie 0,31 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do braku stosowania tego leku. Jednocześnie stosowanie UDCA wiąże się z dodatkowymi kosztami w wysokości 2083,72 PLN w perspektywie wspólnej oraz oszczędnościami na poziomie 3920,39 PLN w przypadku perspektywy NFZ. Analiza wykazała, że z perspektywy NFZ kwas ursodeoksycholowy jest terapią dominującą w stosunku do postępowania terapeutycznego nieuwzględniającego podania tego leku (tj. generuje oszczędności oraz wiąże się z przyrostem QALY) a dla perspektywy wspólnej koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie 6730,55 PLN/QALY tj. znacznie poniżej progu efektywności kosztowej równego 119 577 PLN/QALY).

Największy wpływ na wielkość współczynnika kosztów użyteczności ma koszt UDCA (związany z wagą chorych, a co za tym idzie i dawkowaniem) oraz przyjęcie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy. Duży wpływ miało również przyjęcie zerowych współczynników dyskontowania wyników zdrowotnych oraz wyników zdrowotnych i kosztów. Należy jednak podkreślić, iż niezależnie od analizowanych w scenariuszach wrażliwości założeń, otrzymane

współczynniki kosztów-użyteczności były zawsze niż od obowiązującego progu opłacalności (119 577 PLN/QALY).

Analiza ekonomiczna wykazała, że bez względu na przyjęte założenia zastosowanie UDCA w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej wątroby jest efektywne kosztowo, a dla perspektywy płatnika publicznego jest terapią dominującą tj. terapią skuteczniejszą oraz zmniejszającą koszty opieki nad pacjentami z PBC.

Ze względu na brak danych pozwalających na ocenę efektywności kosztowej (tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia lub rok życia skorygowanego o jakość) zastosowania UDCA w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie, analiza ekonomiczna dla tego wskazania obejmuje jedynie przedstawienie kosztów terapii i korzystnych efektów zdrowotnych opisywanych w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych.

Nie można udowodnić efektywności kosztowej zastosowania UDCA w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie, niemniej w oparciu o analizę kosztów i efektów, można wnioskować, że koszty uzyskania pozytywnych efektów zdrowotnych, wyrażonych głównie poprawą parametrów biochemicznych, uzyskiwane są przy stosunkowo umiarkowanych kosztach terapii.

## 9 Aneks

### 9.1 Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ.

Tabela 32. Wycena punktu dla świadczenia: porada specjalistyczna – gastroenterolog.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBRYŃSKA"	9 647 070,60	9,20
Kujawsko-Pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	11 235 681,20	8,80
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	10 131 598,00	8,70
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	7 767 063,60	9,80
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	14 607 938,64	8,60
Małopolski	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	24 961 273,24	9,30
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	23 049 888,65	10,00
Opolski	PUBLICZNY SAMODZIELNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE W OPOLU	6 603 778,00	9,10
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI SZPITAL PODKARPACKI IM. JANA PAWŁA II W KROŚNIE	6 909 708,30	8,50
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	11 288 660,52	9,50
Pomorski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	16 069 731,49	8,55
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	16 072 392,51	9,50
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	10 026 806,84	9,00
Warmińsko-Mazurski	"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	4 381 307,40	9,00
Wielkopolski	POZNAŃSKI OŚRODEK SPECJALISTYCZNY USŁUG MEDYCZNYCH	6 187 725,00	9,00
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY	12 142 351,95	8,77
	<b>Mediana</b>		<b>9,00</b>



## 9.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

W celu odnalezienia wartości HRQL dla różnych stanów w modelu przeprowadzono 2 przeglądy systematyczne literatury (dwa wyszukiwania oraz zastosowanie różnych kryteriów włączenia i wyłączenia okazały się konieczne ze względu na brak wartości użyteczności ocenionej za pomocą EQ-5D w przypadku pacjentów z PBC przed transplantacją oraz brak opublikowanych wartości wyłącznie dla pacjentów po transplantacji wątroby z powodu PBC). Oba wyszukiwania badań dotyczących użyteczności zostały przeprowadzone 12 lipca 2015 roku w bazie danych EMBASE.

### 9.2.1 Chorzy przed transplantacją wątroby

#### 9.2.1.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Zastosowano kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 33. Kryteria włączenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (dotyczy pacjentów z PBC przed transplantacją wątroby).**

Kategoria	Kryteria włączenia
Populacja	Chorzy z PBC/cholestatic disease
Rodzaj badań	Badania pierwotne oceniające HRQL*
Wyniki	Pomiar użyteczności przy pomocy EQ-5D lub SF-36

\* badania wtórne przeszukiwano pod kątem referencji do badań pierwotnych.

**Tabela 34. Kryteria wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (dotyczy pacjentów z PBC przed transplantacją wątroby).**

Kategoria	Kryteria wykluczenia
Rodzaj badań	Listy, opinie ekspertów, badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, przeglądy badań oceniających HRQL (korzystano z referencji badań wtórnych)

Poszukiwano badań oceniających użyteczności stanów zdrowia przy pomocy EQ-5D. Ze względu na fakt, że w zadanej populacji nie odnaleziono takich badań, przeprowadzono ponowny przegląd w celu odnalezienia publikacji uwzględniających wyniki uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36 (które następnie przeliczono na wartości użyteczności zgodnie z algorytmem zaproponowanym przez Ara R, Brazier J, 2008<sup>21</sup>).

Preferowane były badania przeprowadzone w Europie i krajach anglojęzycznych. Założono, że dane pochodzące z badań przeprowadzonych w tych krajach są bardziej odpowiednie niż dane pochodzące z innych państw.

Strategię wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy EMBASE przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (u chorych z PBC przed transplantacją wątroby) w systemie bazy EMBASE (Elsevier); data odcięcia: 12 lipca 2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'primary biliary cirrhosis' /exp OR 'primary biliary cirrhosis'	10946
2	'quality of life' /exp OR 'quality of life'	358494
3	1 AND 2	308

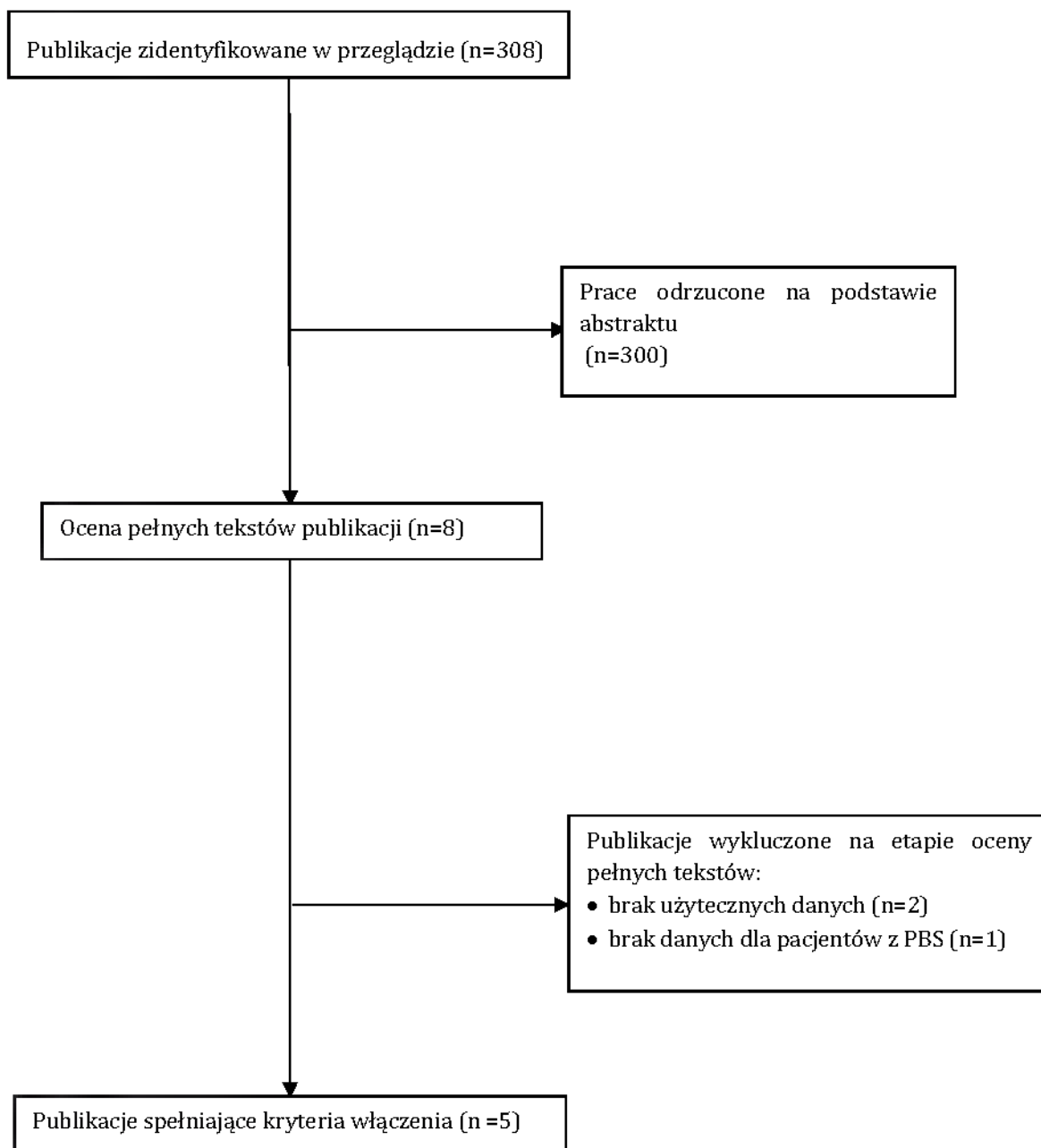
#### **9.2.1.2 Wyniki wyszukiwania publikacji**

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 8 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA,<sup>49</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ostatecznie 5 badań spełniło kryteria włączenia/wykluczenia.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych PBC przed transplantacją wątroby (diagram PRISMA).**



**Tabela 36. Spis badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia włączonych do opracowania.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Bondini 2007	Bondini S, Kallman J, Dan A, Younoszai Z, Ramsey L, Nader F, Younossi ZM. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis. <i>Liver International</i> 2007 Oct;27(8):1119-25.
2	Younossi	Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, Price LL, Guyatt G. Cholestatic liver diseases

Nr	Oznaczenie	Publikacja
	2000	and health-related quality of life. Am J Gastroenterol. 2000 Feb;95(2):497-502.
3	Younossi 2000a	Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. Am J Gastroenterol. 2001 Jul;96(7):2199-205.
4	Younossi 2000b	Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):579-83.
5	Afendy 2009	Afendy A, Kallman JB, Stepanova M, Younoszai Z, Aquino RD, Bianchi G, Marchesini G, Younossi ZM. Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Sep 1;30(5):469-76. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04061.x. Epub 2009 Jun 9

## 9.2.2 Chorzy po transplantacji wątroby

### 9.2.2.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Zastosowano kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 37. Kryteria włączenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (dotyczy pacjentów z PBC po transplantacji wątroby).**

Kategoria	Kryteria włączenia
Populacja	Chorzy z PBC (potwierdzenie obecności chorych z PBC w analizowanej grupie)
Rodzaj badań	Badania pierwotne oceniające HRQL*
Wyniki	Pomiar użyteczności przy pomocy EQ-5D

\* badania wtórne przeszukiwano pod kątem referencji do badań pierwotnych.

**Tabela 38. Kryteria wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (dotyczy pacjentów z PBC po transplantacji wątroby).**

Kategoria	Kryteria wykluczenia
Populacja	Brak wyróżnienia pacjentów z PBC w analizowanej grupie, pacjenci po przeszczepach od dawców żywych, mutacje bądź dodatkowe schorzenia towarzyszące PBC
Rodzaj badań	Listy, opinie ekspertów, badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, przeglądy badań oceniających HRQL (korzystano z referencji badań wtórnych)

Poszukiwano badań oceniających użyteczności stanów zdrowia przy pomocy EQ-5D. W przypadku nieodnalezienia badań wykorzystujących kwestionariusz EQ-5D, planowano ponowny przegląd badań, w celu odnalezienia publikacji uwzględniających inne punkty końcowe, umożliwiającyc oszacowanie wartości użyteczności stanów zdrowia.

Preferowane były badania przeprowadzone w Europie i krajach anglojęzycznych. Założono, że dane pochodzące z badań przeprowadzonych w tych krajach są bardziej odpowiednie niż dane pochodzące z innych państw.

Strategię wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy EMBASE przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (u chorych z PBC przed transplantacją wątroby) w systemie bazy EMBASE; data odcięcia: 12 lipca 2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation'	89505
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life'	358494
3	1 AND 2	2813

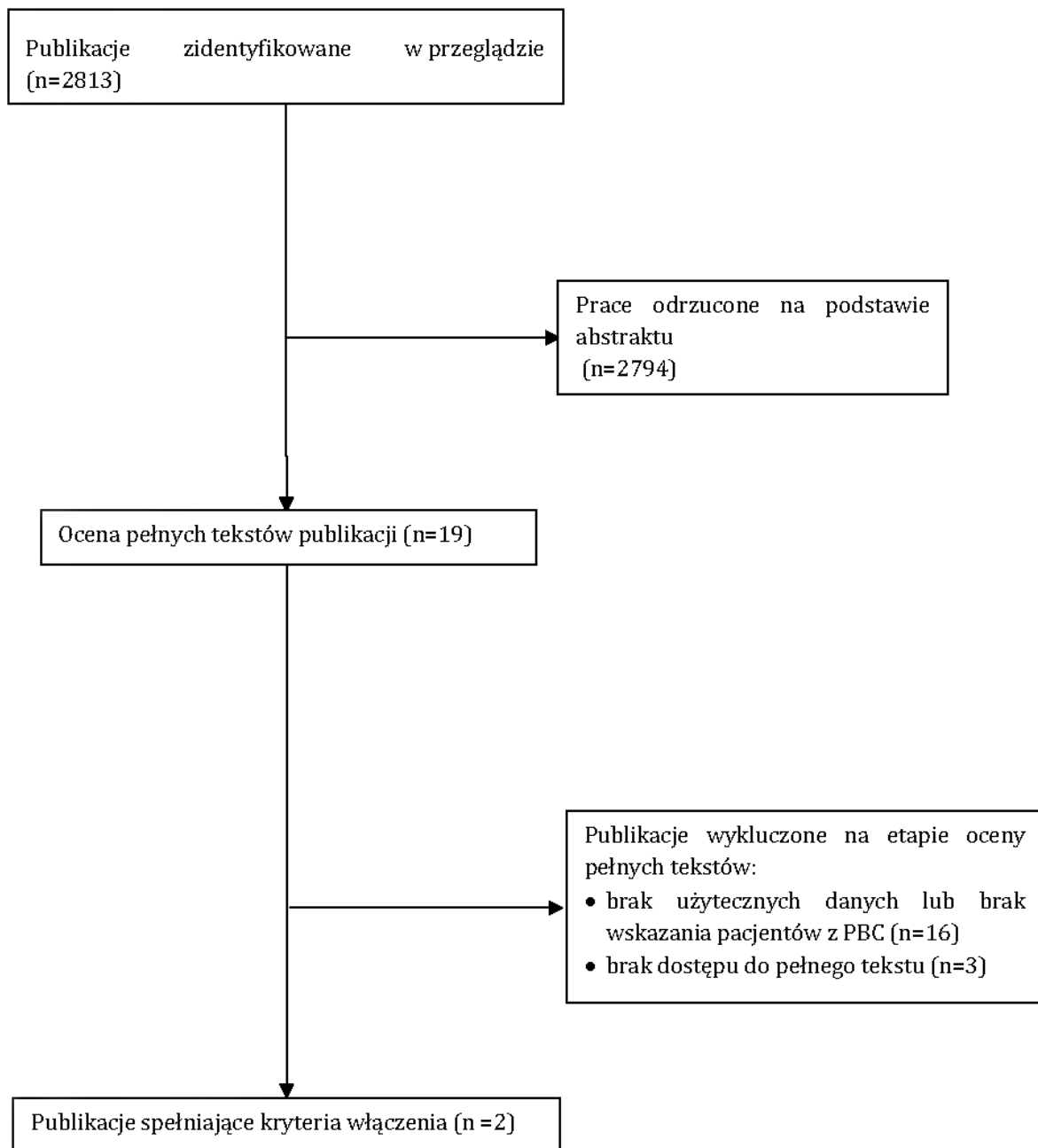
#### 9.2.2.2 Wyniki wyszukiwania publikacji

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 19 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA,<sup>49</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ostatecznie 2 badania spełniły kryteria włączenia/wykluczenia.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Rysunek 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z PBC po transplantacji wątroby (diagram PRISMA).



**Tabela 40. Spis badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia włączonych do opracowania.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Ratcliffe 2002	Ratcliffe J1, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M; Cost-Effectiveness of Liver Transplantation Team. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. Liver Transpl. 2002 Mar;8(3):263-70.
2	Bryan 1998	Bryan S, Ratcliffe J, Neuberger JM, Burroughs AK, Gunson BK, Buxton MJ. Health-related quality of life following liver transplantation. Qual Life Res. 1998 Feb;7(2):115-20.

### 9.3 Przegląd dowodów ekonomicznych

Przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania UDCA z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji pacjentów z mukowiscydozą oraz z w populacji z PBC. Strategię przeglądu (opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych) opisano w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy EMBASE i Medline (Elsevier); dane na dzień 12.07.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'ursodeoxycholic acid'/exp OR 'ursodeoxycholic acid'	10 732
#2	'economic aspect'/exp OR 'economic aspect'	1 204 687
#3	#1 AND #2	234

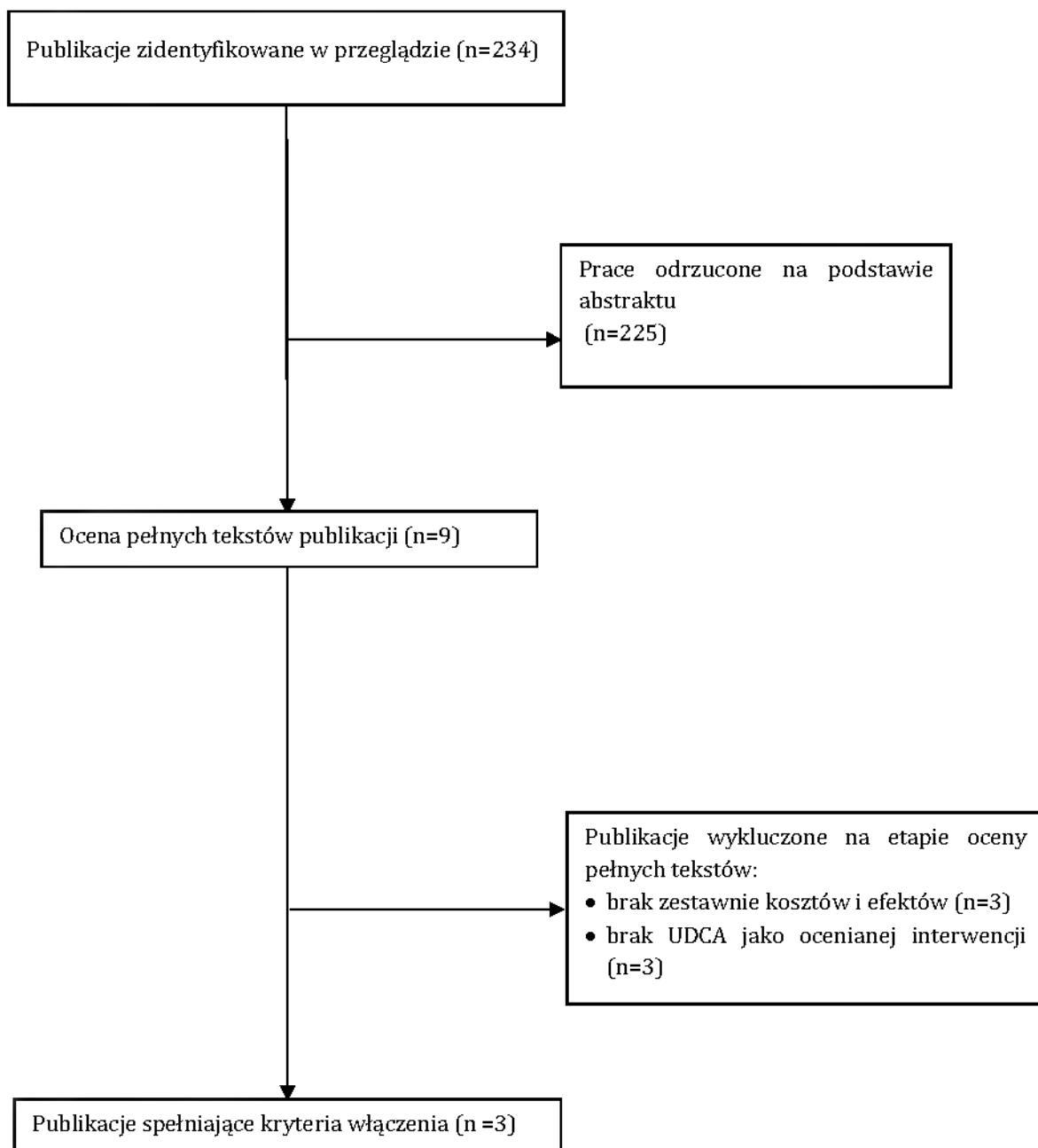
Opis selekcji prac (liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu) przedstawiono na rysunku poniżej. Selekcjonowano badania, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania UDCA z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji pacjentów z mukowiscydozą lub pacjentów z PBC. W wyniku przeglądu nie zidentyfikowano badań porównujących koszty i efekty zdrowotne stosowania UDCA z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji pacjentów z mukowiscydozą. W związku z powyższym przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania UDCA z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (kwerenda w bazach tożsama z pierwotną, opisaną w tabeli powyżej). Listę prac odrzuconych wraz z przyczynami odrzucenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, Elders A, Fraser C, Avenell A, Ramsay C. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2014 Aug;18(55):1-101, v-vi.	Brak UDCA jako ocenianej interwencji
2	Sreenarasimhaiah J. Prevention or Surgical Treatment of Gallstones in Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery for Obesity. <i>Curr Treat Options Gastroenterol.</i> 2004 Apr;7(2):99-104.	Brak zestawienia kosztów i efektów
3	Chen TJ, Chou LF, Hwang SJ. Utilization of hepatoprotectants within the National Health Insurance in Taiwan. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2003 Jul;18(7):868-72.	Brak UDCA jako ocenianej interwencji
4	Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. <i>Int J Obes Relat Metab Disord.</i> 1997 Nov;21(11):1038-45.	Brak zestawienia kosztów i efektów
5	Nicholl JP, Ross B, Milner PC, Brazier JE, Westlake L, Kohler B, Frost E, Williams BT, Johnson AG. Cost effectiveness of adjuvant bile salt treatment in extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of gall bladder stones. <i>Gut.</i> 1994 Sep;35(9):1294-300.	Brak UDCA jako ocenianej interwencji
6	Crain K. A computer model for evaluating the costs of cholecystectomy or ursodiol treatment in the management of cholelithiasis. <i>Clin Ther.</i> 1990 May-Jun;12(3):250-62.	Brak zestawienia kosztów i efektów



Rysunek 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądów ekonomicznych (diagram PRISMA).



Zidentyfikowano dwa badania, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania UDCA z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji pacjentów z PBC – opis wyników tych analiz przedstawiono w tabeli poniżej. W wyniku przeglądu zidentyfikowano również jedno badanie, w którym porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania UDCA z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji pacjentów z kamicią pęcherzyka żółciowego – opis wyników tej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Porównanie kosztów i efektów
<b>PBC</b>	
<b>Pasha 1999</b> <sup>50</sup>	Terapia UDCA jest terapią <u>dominującą</u> tj. tańszą (4 letnie oszczędności na poziomie 1372 USD) i skuteczniejszą (zysk 0,18 roku życia w 4-letnim horyzoncie obserwacji).
<b>Boberg 2013</b> <sup>51</sup>	Terapia UDCA jest terapią <u>dominującą</u> tj. tańszą (oszczędności na poziomie 6338 EUR (12 119 EUR dla wyników zdyskontowanych)) i skuteczniejszą (zysk 2,24 (1,19 dla wyników zdyskontowanych) roku życia w dożywotnim horyzoncie obserwacji).
<b>Kamica pęcherzyka żółciowego</b>	
<b>Weinstein 1990</b> <sup>52</sup>	<p>W populacji w wieku 50 lat UDCA jest terapią <u>zdominowaną</u> przez leczenie chirurgiczne.</p> <p>W populacji w wieku 70 lat UDCA jest terapią <u>dominującą</u> w porównaniu do leczenia chirurgicznego.</p> <p>Leczenie chirurgiczne jest terapią dominującą w porównaniu do UDCA do wieku: 58 lat dla mężczyzn i 65 lat dla kobiet.</p> <p>Terapia UDCA jest terapią dominującą w porównaniu do leczenia chirurgicznego od wieku: 64 lat dla mężczyzn i 69 lat dla kobiet.</p> <p>ICER/QALY dla terapii UDCA w populacji mężczyzn w wieku 59-63 lat waha się od 54 000 USD do 1700 USD (odpowiednio w wieku 59 i 63 lat)</p> <p>ICER/QALY dla terapii UDCA w populacji kobiet w wieku 66-68 lat waha się od 2 mln USD do 30 000 USD (odpowiednio w wieku 66 i 68 lat).</p>

#### 9.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>5</sup>

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
a) analizę podstawową,	3.1	
b) analizę wrażliwości,	3.2	

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	9.3	
2 Czy analiza podstawowa, zawiera:		
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	3.1	
oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1	
oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1	
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowana technologią,	nie dotyczy	
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	3.1	
oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	3.1	
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.3 – 2.7; 2.9	
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.3 – 2.7; 2.9	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
3 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5 Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	nie dotyczy	
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	nie dotyczy	
6 Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7 Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.8	Dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8 Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	9.2	
9 Czy analiza wrażliwości zawiera:		
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.8	
uzasadnienie zakresów zmienności,	2.8	
oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2	
10 Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.1.1, 3.2.1	
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.1.2, 3.2.2	
11 Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	horyzont dożywotni
12 Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności , zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?  Ogólne adnotacje	9.2 i 9.3	
13 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

---

## Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO. ....	14
Tabela 2. Wartości prawdopodobieństw dla możliwych przejść pomiędzy stanami dla chorych leczonych UDCA. ....	23
Tabela 3. Wartości prawdopodobieństw dla możliwych przejść pomiędzy stanami dla chorych nieleczonych UDCA. ....	24
Tabela 4. Wyniki kwestionariusza SF-36 i EQ-5D wraz z obliczonymi wartościami użyteczności dla stanu stabilnego. ....	25
Tabela 5. Wartości użyteczności dla stanów transplantacja i po transplantacji. ....	26
Tabela 6. Zestawienie wartości użyteczności wykorzystanych w analizie podstawowej i w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości. ....	27
Tabela 7. Schemat zalecanego dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu początkowego stadium PBC. ....	28
Tabela 8. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Proursan®. ....	29
Tabela 9. Roczny koszt monitorowania PBC. ....	30
Tabela 10. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z kwalifikacją do przeszczepu wątroby oraz zabiegiem transplantacji. ....	31
Tabela 11. Koszt opieki potransplantacyjnej. ....	31
Tabela 12. Koszt hospitalizacji z powodu wodobrzusza. ....	32
Tabela 13. Dawkowanie diuretyków w leczeniu wodobrzusza. ....	33
Tabela 14. Koszt leczenia farmakologicznego wodobrzusza. ....	33
Tabela 15. Koszt hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej. ....	34
Tabela 16. Koszt hospitalizacji z powodu krwawiących żyłaków przełyku. ....	34
Tabela 17. Dawkowanie propranololu w prewencji wtórnej krwawienia żyłaków przełyku. ....	35
Tabela 18. Oszacowanie kosztu terapii propranololem w prewencji wtórnej krwawienia żyłaków przełyku. ....	35
Tabela 19. Parametry badane w ramach jednoczynnikowych analiz wrażliwości. ....	37
Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ, horyzont dożywotni. ....	40
Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna, horyzont dożywotni. ....	41
Tabela 22. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, horyzont dożywotni. ....	42
Tabela 23. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, horyzont dożywotni. ....	48
Tabela 24. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant podstawowy, perspektywa wspólna. ....	54
Tabela 25. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant podstawowy, perspektywa NFZ. ....	54
Tabela 26. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant minimalny, perspektywa wspólna. ....	55
Tabela 27. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant minimalny, perspektywa NFZ. ....	55
Tabela 28. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant maksymalny, perspektywa wspólna. ....	56

Tabela 29. Zestawienie wyników i efektów w oparciu o badanie Colombo 1996 – wariant maksymalny, perspektywa NFZ.....	56
Tabela 30. Efekty zdrowotne zidentyfikowane w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.....	58
Tabela 31. Zestawienie kosztów i efektów dla wybranych punktów końcowych. ....	61
Tabela 32. Wycena punktu dla świadczenia: porada specjalistyczna – gastroenterolog.....	72
Tabela 33. Kryteria włączenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (dotyczy pacjentów z PBC przed transplantacją wątroby).....	73
Tabela 34. Kryteria wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (dotyczy pacjentów z PBC przed transplantacją wątroby).....	73
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (u chorych z PBC przed transplantacją wątroby) w systemie bazy EMBASE (Elsevier); data odcięcia: 12 lipca 2015 r.....	74
Tabela 36. Spis badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia włączonych do opracowania. ....	75
Tabela 37. Kryteria włączenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (dotyczy pacjentów z PBC po transplantacji wątroby). ....	76
Tabela 38. Kryteria wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (dotyczy pacjentów z PBC po transplantacji wątroby). ....	76
Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia (u chorych z PBC przed transplantacją wątroby) w systemie bazy EMBASE; data odcięcia: 12 lipca 2015 r. ....	77
Tabela 40. Spis badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia włączonych do opracowania. ....	79
Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy EMBASE i Medline (Elsevier); dane na dzień 12.07.2015 r. ....	79
Tabela 42. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego.....	80
Tabela 43. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych .....	82



---

## Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu ..... 22

Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych PBC przed transplantacją wątroby (diagram PRISMA)..... 75

Rysunek 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z PBC po transplantacji wątroby (diagram PRISMA)..... 78

Rysunek 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądów ekonomicznych (diagram PRISMA)..... 81



## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Zestawienie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [redacted]  
[redacted] Kwas ursodeoksycholowy (Poursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2015.
- <sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)
- [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf) [dostęp 06.07.2015].
- <sup>3</sup> ChPL: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12173> [dostęp 03.07.2015].
- <sup>4</sup> Habor A, Kwas ursodeoksycholowy w cholestatycznych chorobach wątroby — w jakich sytuacjach jest skuteczny? *Gastroenterologia Kliniczna* 2011, tom 3, nr 2, 79–87
- <sup>5</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf) [dostęp 03.06.2014 r.].
- <sup>6</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) [dostęp 02.06.2014 r.].
- <sup>7</sup> Lindor KD, Dickson R, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, Harrison JM, Wiesner RH, Anderson MI, Lange SM, Lesage G, Rossi SS, Hofmann AF. Ursodeoxycholic Acid in the Treatment Cirrhosis. *Gastroenterology* 1994 Vol. 106, No. 5
- <sup>8</sup> Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker W, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, Micheletti P, Minuk GY, Pappas Sch, Scully LJ, Steinbrecher UP, Sutherland LR, Williams CN, Witt-Sullivan H, Worobetz LJ, Milner RA, Wanless IR. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 1994 May;19(5):1149-56.
- <sup>9</sup> Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, Berenguer J, Rodríguez-Martínez D, Mercader J, Velicia R. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2000 Apr;32(4):561-6
- <sup>10</sup> Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub3
- <sup>11</sup> Abbas G, Lindor KD. Pharmacological treatment of biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Expert Opin. Pharmacother.* (2010) 11(3):387-392

---

<sup>12</sup> Boberg KM1, Wisløff T, Kjøllesdal KS, Støvring H, Kristiansen IS. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):794-803.

<sup>13</sup> Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1484-90.

<sup>14</sup> <http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272>

<sup>15</sup> Dutkiewicz E., Kryczka W., Horecka-Lewitowicz A. Pierwotna żółciowa marskość wątroby – najczęściej występująca choroba autoimmunizacyjna wątroby. *Studia Medyczne* 2008; 10: 47-52.

<sup>16</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Daklinza (daklataswir) w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym, opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTMiT-OT-4351-22/2015. Czerwiec 2015.

<sup>17</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Harvoni (sofosbuwir, ledipaswir) w ramach programu lekowego „Leczenie sobosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTMiT-OT-4351-19/2015. Czerwiec 2015.

<sup>18</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Olysio (symeprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTMiT-OT-4351-5/2015. Marzec 2015.

<sup>19</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Viekirax (parytaprewir, rytonawir, ombitaswir) i Exviera (dazabuwir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową, ICD-10 B 18.2”. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTMiT-OT-4351-8/2015. Kwiecień 2015.

<sup>20</sup> *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* nr 1 (23) maj 2015.

<sup>21</sup> Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value Health.* 2008 Dec;11(7):1131-43.

<sup>22</sup> Bondini S, Kallman J, Dan A, Younoszai Z, Ramsey L, Nader F, Younossi ZM. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis. *Liver International* 2007 Oct;27(8):1119-25.

<sup>23</sup> Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, Price LL, Guyatt G. Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2000 Feb;95(2):497-502.

<sup>24</sup> Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jul;96(7):2199-205.

<sup>25</sup> Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):579-83.

- <sup>26</sup> Afendy A, Kallman JB, Stepanova M, Younoszai Z, Aquino RD, Bianchi G, Marchesini G, Younossi ZM. Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Sep 1;30(5):469-76. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04061.x. Epub 2009 Jun 9
- <sup>27</sup> Ratcliffe J1, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M; Cost-Effectiveness of Liver Transplantation Team. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl.* 2002 Mar;8(3):263-70.
- <sup>28</sup> Bryan S, Ratcliffe J, Neuberger JM, Burroughs AK, Gunson BK, Buxton MJ. Health-related quality of life following liver transplantation. *Qual Life Res.* 1998 Feb;7(2):115-20.
- <sup>29</sup> <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220>
- <sup>30</sup> Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ (zał. 5a). Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html>
- <sup>31</sup> Zarządzenie Nr 31/2015/DSOZ Prezesa NFZ (zał. 1w). Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-312015dsoz,6383.html>
- <sup>32</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- <sup>33</sup> Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchauský BA, Greenlee HB, Allen JI, Allen MJ, Baum RA, Gadacz TR, Camara DS. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. Veterans Administration Cooperative Study on Treatment of Alcoholic Cirrhosis with Ascites. *N Engl J Med.* 1989 Dec 14;321(24):1632-8.
- <sup>34</sup> Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do marca 2015 r. Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html>
- <sup>35</sup> Propranolol WZF® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp on-line: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Propranolol\\_tabl\\_2dawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Propranolol_tabl_2dawki.pdf)
- <sup>36</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>
- <sup>37</sup> Cotting J, Lentze M.J., Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut.* 1990 Aug;31(8):918-21.
- <sup>38</sup> Desmond C.P., Wilson J., Bailey M., Clark D., Roberts S.K. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. *Liver International* 2007 Dec;27(10):1402-8.
- <sup>39</sup> Lindblad A., Glaumann H., Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology.* 1998 Jan;27(1):166-74.
- <sup>40</sup> van de Meeberg P.C., Houwen R.H., Sinaasappel M., Heijerman H.G., Bijleveld C.M., Vanberge-Henegouwen G.P. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Apr;32(4):369-73.

- 
- 41 Reichen J, Paumgartner G, Cotting J, Lentze M.J., Effect of long-term ursodeoxycholate on liver function, nutritional state and serum bile acids in cystic fibrosis with long-standing cholestasis. *Bile Acids as Therapeutic Agents* 335-343.
- 42 Colombo C, Crosignani A, Castellani R, Balistreri W.F. L., Setchell K.D., Giunta A. Ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis. *Bile Acids as Therapeutic Agents* 349 - 356.
- 43 Colombo C, Setchell K.D., Podda M, Crosignani A, Roda A, Curcio L, Ronchi M, Giunta A. Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1990 Sep;117(3):482-9.
- 44 Colombo C, Crosignani A, Assaisso M, Battezzati P.M., Podda M, Giunta A, Zimmer-Nechemias L, Setchell K.D. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose-response study. *Hepatology.* 1992 Oct;16(4):924-30.
- 45 Kappler M, Espach C, Schweiger-Kabesch A, Lang T, Hartl D, Hector A, Glasmacher C, Griese M. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease – a retrospective long-term follow-up case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 266–273.
- 46 Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Sénéchal L, Ronco N, Champagne J, Lenaerts C, Roy C.C., Rasquin-Weber A. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997 Jan;130(1):52-8.
- 47 Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM, Castellani MR, Comi S, Melzi M.L., Giunta A. Delayed intestinal visualization at hepatobiliary scintigraphy is associated with response to long-term treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis-associated liver disease. *J Hepatol.* 1999 Oct;31(4):672-7.
- 48 [REDACTED]. Kwas ursodeoksycholowy (Prousan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Analiza kliniczna. Warszawa, lipiec 2015.
- 49 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097
- 50 Pasha T, Heathcote J, Gabriel S, Cauch-Dudek K, Jorgensen R, Therneau T, Dickson ER, Lindor KD. Cost-effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1999 Jan;29(1):21-6.
- 51 Boberg KM, Wisløff T, Kjøllestadal KS, Støvring H, Kristiansen IS. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):794-803.
- 52 Weinstein MC, Coley CM, Richter JM. Medical management of gallstones: a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med.* 1990 Jul-Aug;5(4):277-84.